

奥沙利铂联合希罗达或替吉奥一线化疗并序贯维持治疗晚期胃癌的临床研究*

赵玲琳¹, 李国元^{2△}

(1. 青海省人民医院急诊内科, 西宁 810007; 2. 青海大学附属医院肿瘤内科, 西宁 810001)

[摘要] **目的** 比较奥沙利铂+希罗达(XELOX 方案)与奥沙利铂+替吉奥(SOX 方案)一线化疗并序贯维持治疗晚期胃癌的疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月青海省人民医院收治的符合纳入标准的 IV 期初治胃癌患者共 129 例, 根据治疗方法分为 XELOX 方案组($n=62$)和 SOX 方案组($n=67$), 每 2 个化疗周期评价疗效, 回顾性分析每组患者的有效率(RR)、疾病控制率(DCR)及不良反应。一线化疗后达到疾病控制的患者 99 例, 有 21 例继续希罗达维持(希罗达维持组), 23 例替吉奥维持(替吉奥维持组)治疗, 55 例观察病情, 观察两组维持治疗的 RR、DCR 组及不良反应, 随访 99 例患者的无疾病进展期(PFS)、总生存期(OS)。**结果** XELOX 组和 SOX 组的 RR 与 DCR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。一线化疗达疾病控制后序贯维持治疗, 两组维持治疗的疗效基本相当($P>0.05$)。XELOX 组与 SOX 组一线化疗及序贯维持治疗的不良反应大多为 I~II 度, III~IV 度发生率较低, 手足综合征的发生率在 XELOX 组及希罗达维持组更高($P<0.05$)。XELOX 组与 SOX 组比较, 两组的 PFS 及 OS 比较差异无统计学意义($P>0.05$); 希罗达维持组与替吉奥维持组比较, 两组 PFS 及 OS 比较差异无统计学意义($P>0.05$); 维持治疗患者与未维持治疗患者的 PFS 比较差异有统计学意义($P<0.05$), 但 OS 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 一线应用 XELOX 与 SOX 方案治疗晚期胃癌并序贯希罗达、替吉奥维持治疗的疗效基本相当, 不良反应均可耐受。

[关键词] 胃肿瘤; 晚期胃癌; 一线化疗; 维持化疗; XELOX; SOX**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)12-2018-05

Clinical research of Oxaliplatin combined with Xeloda or S-1 as first-line chemotherapy and sequential maintenance therapy for advanced gastric cancer*

ZHAO Linglin¹, LI Guoyuan^{2△}

(1. Department of Emergency, Qinghai People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China; 2. Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy between Oxaliplatin combined with Xeloda (XELOX regimen) and Oxaliplatin combined with S-1 (SOX regimen) as first-line chemotherapy and sequential maintenance therapy for advanced gastric cancer. **Methods** A total of 129 initial gastric cancer patients in phase IV met the inclusion criteria in Qinghai People's Hospital from January 2016 to December 2017 were selected. According to treatment regimen, patients were divided into the XELOX group ($n=62$) and the SOX group ($n=67$). Efficacy was evaluated every 2 cycles of chemotherapy, the effective rate (RR), disease control rate (DCR) and adverse reactions of each group were retrospectively analyzed. Among the 99 patients who achieved the disease control after first-line chemotherapy, there were 21 patients who continued Xeloda for maintenance (the Xeloda maintenance group), 23 patients continued S-1 for maintenance (the S-1 maintenance group), and 55 patients were observed. RR, DCR and adverse reactions of the 2 maintenance groups were observed. A total of 99 patients were followed up with disease progression free (PFS), overall survival (OS). **Results** There was no significant difference in RR and DCR between the XELOX group and the SOX group ($P>0.05$). After first-line chemotherapy achieved disease control and sequential maintenance therapy continued, the maintenance efficacy of two groups was basically equal ($P>0.05$). The adverse reactions of chemotherapy and sequential maintenance therapy in the XELOX group and the SOX group were mostly degree I—II, few degree III—IV. The incidence of hand-foot syndrome was higher in the XELOX group than that in the Xeloda maintenance

group ($P < 0.05$). While the XELOX group was compared with the SOX group, there was no significant difference in PFS and OS ($P > 0.05$). While the XELOX maintenance group was compared with the S-1 maintenance group, there was no significant difference in PFS and OS ($P > 0.05$). There was statistically significant difference in PFS between the maintenance group and un-maintenance group. ($P < 0.05$), but the difference in OS was not statistically significant. ($P > 0.05$). **Conclusion** The efficacy of first-line application of XELOX regimen is similar to SOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer combined with XELOX or S-1 for sequential maintenance treatment. The adverse reactions can be tolerated.

[Key words] stomach neoplasms; advanced gastric cancer; first-line chemotherapy; maintenance chemotherapy; XELOX; SOX

国际癌症研究机构公布的 2012 年全球恶性肿瘤研究报告显示,胃癌病死率在全球癌症相关死亡原因中位居第 3^[1]。2010 年中国肿瘤登记年报也显示,目前我国患胃癌人数占全球总胃癌人数的 42%^[2],胃癌在我国发病率居第 2 位,病死率居第 3 位,同时复发率也较高^[3]。目前,胃癌唯一有效的治疗方法即为根治性胃切除术^[4],但由于早期胃癌无明显症状,超过 3/4 的患者就诊时已成为无法手术的远处转移的进展期胃癌^[5],故以化疗为主的综合治疗是手术不可切除的晚期胃癌患者最主要的治疗手段^[6]。但联合化疗持续过久会因药物毒性的累积使患者耐受性下降,故在一线化疗临床获益后如何继续治疗从而可更大程度地提高晚期胃癌患者生存质量并延长其生存时间是目前需要解决的重点。笔者借鉴其他肿瘤的治疗经验,即维持治疗的概念^[7]。维持治疗最早的成功应用是在晚期非小细胞肺癌中使用培美曲塞,后来在转移性结肠癌中也采用氟尿嘧啶类药物进行维持治疗,效果同样理想。氟尿嘧啶口服制剂(卡培他滨、替吉奥)具有较好的疗效及耐受性,且用药方便,更适用于年老、体弱患者^[8-9]。鉴于此,本研究对奥沙利铂+希罗达(XELOX 方案)与奥沙利铂+替吉奥(SOX 方案)一线治疗并序贯希罗达、替吉奥维持治疗晚期胃癌患者的疗效及安全性进行比较,为晚期胃癌患者治疗的优化选择提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取青海省人民医院 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 30 日收治的符合纳入标准的胃癌患者 129 例,采用简单抽样随机法将患者分为 XELOX 方案组和 SOX 方案组。入选标准:(1)TNM 临床分期为 IV 期的胃癌患者(含胃食管结合部癌);(2)年龄 18~79 岁,既往未行任何抗肿瘤治疗的初治患者;(3)患者卡氏评分大于或等于 70 分,美国东部肿瘤合作组(ECOG)评分小于 3 分;(4)患者化疗周期数为 4~6 个周期,21 d 为 1 个周期;(5)根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)1.1 可经影像学评价的实体瘤病灶者;(6)患者无其他恶性肿瘤;(7)患者病例资料记录完整。两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、肿瘤部位、病理类型、转移部位情况比较差异无统计学

意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过青海省人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者化疗前均已完善相关检查,给予预处理。XELOX 方案:奥沙利铂(第 1 天)130 mg/m²,静脉滴注 2 h;希罗达(第 1~14 天)1 000 mg/m²,口服 2 次/天。SOX 方案:奥沙利铂(第 1 天)130 mg/m²,静脉滴注 2 h;替吉奥胶囊(第 1~14 天)体表面积小于 1.25 m²,40 mg 口服 2 次/天,体表面积 1.25~1.50 m²,50 mg 口服 2 次/天,体表面积大于 1.5 m²,60 mg 口服 2 次/天。21 d 为 1 个周期,每 2 个化疗周期后评价疗效及不良反应。化疗后达到疾病控制的患者,给予希罗达或替吉奥续贯维持治疗(剂量同一线方案中的希罗达与替吉奥)或继续观察病情,每 2 个周期后评价疗效及不良反应,维持化疗至病情进展(PD)或难以耐受为止。

1.2.2 疗效评价及毒副反应 实体瘤的疗效评价标准采用 RECIST1.1 标准进行疗效评价:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、PD^[10]。化疗有效率(RR)=(CR+PR)/患者总数,疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD/患者总数。化疗毒副反应根据《WHO 化疗药物毒性评价标准》统计发生的 0~IV 度不良反应,包括血液学毒性、消化道毒性、周围神经炎、手足综合征、口腔黏膜炎、肝肾毒性。

1.2.3 生存随访 通过医院电子病历系统记录所有患者病历资料,电话随访患者生存情况(随访时间截止点为 2018 年 6 月 1 日)。记录患者无疾病进展生存期(PFS)及总生存期(OS),到了随访截止时间仍然存活的按末次随访日期计算生存期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计数资料用率表示,两组患者临床疗效和不良反应比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。Kaplan-Meier 乘积极限法计算中位生存期、绘制生存曲线,组间差异采用 Log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一线化疗方案疗效及毒副反应比较 所有患者均完成 4~6 个周期全身化疗,XELOX 方案组

RR 为 33.9%，DCR 为 77.4%；SOX 方案组 RR 为 35.8%，DCR 为 76.1%，两组 RR 和 DCR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两方案化疗过程中均有不同程度的毒副反应，大多以 I~II 度为主，III~IV 度发生率较低，无化疗相关性死亡事件发生。XELOX 方案组手足综合征的发生率明显高于 SOX 方案组，

两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1、2。

表 1 两组一线化疗方案疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
XELOX 方案组	62	0(0)	21(33.9)	27(43.5)	14(22.6)
SOX 方案组	67	0(0)	24(35.8)	27(40.3)	16(23.9)

表 2 两组一线化疗方案毒副反应比较[n(%)]

毒副反应	I~IV 度		χ^2	P	III~IV 度		χ^2	P
	XELOX 方案组 (n=62)	SOX 方案组 (n=67)			XELOX 方案组 (n=62)	SOX 方案组 (n=67)		
血液学毒性								
白细胞减少	43(69.4)	49(73.1)	0.225	0.699	6(9.7)	8(11.9)	0.170	0.781
贫血	17(27.4)	27(40.3)	2.377	0.140	5(8.1)	8(11.9)	0.534	0.564
血小板减少	21(33.9)	20(29.9)	0.240	0.706	3(4.8)	3(4.5)	0.009	1.000
非血液学毒性								
恶心、呕吐	36(58.1)	47(70.1)	2.050	0.198	3(4.8)	6(9.0)	0.841	0.495
腹泻	22(35.5)	20(29.9)	0.465	0.574	0(0)	0(0)		
肝损伤	10(16.1)	15(22.4)	0.807	0.384	0(0)	1(1.5)	0.947	1.000
口腔黏膜炎	23(37.1)	18(26.9)	1.555	0.257	2(3.2)	0(0)	2.195	0.229
手足综合征	28(45.2)	12(17.9)	11.180	0.001	3(4.8)	0(0)	3.319	0.108
神经毒性	36(58.1)	35(52.2)	0.442	0.596	4(6.5)	5(7.5)	0.051	1.000

2.2 两组维持化疗方案疗效及毒副反应比较 除去 PD 患者，一线化疗后达到 CR、PR、SD 的患者共计 99 例，根据维持药物不同分为希罗达维持组和替吉奥维持组。XELOX 一线化疗后有 21 例采用希罗达维持治疗，27 例观察；SOX 一线化疗后有 23 例采用替吉奥维持治疗，28 例观察。希罗达维持组中位维持治疗周期数 5.0(2~15) 个周期，RR 为 23.8%，DCR 为 66.7%；替吉奥维持组中位维持治疗周期数 6.0(3~14) 个周期，RR 为 30.4%，DCR 为 73.9%；希罗达维持组与替吉奥维持组的 RR、DCR 分别比较差异均无

统计学意义($P>0.05$)。在维持化疗期间两组方案的主要毒副反应为骨髓抑制、消化道症状、手足综合征等，无明显的 III~IV 度毒副反应，希罗达维持组中手足综合征的发生率高于替吉奥组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 3、4。

表 3 两组维持化疗方案疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
希罗达维持组	21	0(0)	5(23.8)	9(42.9)	7(33.3)
替吉奥维持组	23	0(0)	7(30.4)	10(43.5)	6(26.1)

表 4 两组维持化疗方案毒副反应比较[n(%)]

毒副反应	I~IV 度		χ^2	P	III~IV 度		χ^2	P
	希罗达维持组(n=21)	替吉奥维持组(n=23)			希罗达维持组(n=21)	替吉奥维持组(n=23)		
血液学毒性								
白细胞减少	12(57.1)	11(47.8)	0.382	0.563	2(9.5)	2(8.7)	0.009	1.000
贫血	6(28.6)	11(47.8)	1.717	0.228	1(4.8)	3(13.0)	0.911	0.609
血小板减少	10(47.6)	9(39.1)	0.322	0.761	0(0)	0(0)		
非血液学毒性								
恶心、呕吐	10(47.6)	15(65.2)	1.386	0.361	2(9.5)	1(4.3)	0.463	0.599
腹泻	8(38.1)	5(21.7)	1.411	0.325	0(0)	0(0)		
神经毒性	6(28.6)	6(26.1)	0.034	1.000	0(0)	0(0)		
肝损伤	4(19.0)	5(21.7)	0.049	1.000	0(0)	0(0)		
口腔黏膜炎	5(23.8)	4(17.4)	0.278	0.716	0(0)	0(0)		
手足综合征	11(52.4)	4(17.4)	5.981	0.025	2(9.5)	0(0)	2.295	0.233

2.3 生存分析 截止末次随访时间，129 例患者中除去在一线化疗过程中 PD 的 30 例患者，对剩余的 99

例患者计算其 PFS 和 OS，其中 77 例死亡，存活 22 例，22 例存活患者到随访截止时间计算生存期并按删

失数据处理。(1)一线化疗后未维持治疗患者(仅观察):XELOX 后 mPFS 为 5.5 个月(95%CI:4.829~6.208),mOS 为 11.2 个月(95%CI:10.410~11.886);SOX 后 mPFS 为 5.2 个月(95%CI:4.615~5.831),mOS 为 11.3 个月(95%CI:10.665~11.978),两组 PFS 及 OS 分别相比差异无统计学意义($P=0.318,0.144$)。(2)一线化疗后维持组:希罗达维持组 mPFS 为 6.8 个月(95%CI:6.138~7.393),mOS 为 12.4 个月(95%CI:11.498~13.327);替吉奥维持组的 mPFS 为 7.1 个月(95%CI:6.235~7.952),mOS 为 12.2 个月(95%CI:10.458~13.898),生存曲线见图 1、2。两组 PFS 及 OS 比较差异无统计学意义($P=0.597,0.973$)。维持治疗患者的 PFS 与未维持治疗患者比较,差异有统计学意义(Log-Rank=0.001),但 OS 比较差异无统计学意义(Log-Rank=0.123)。

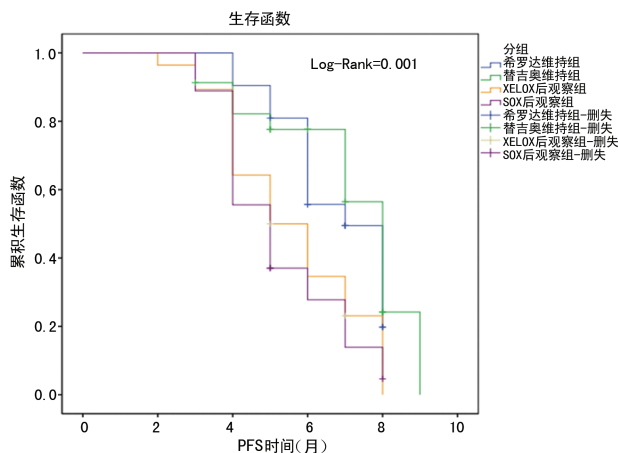


图 1 各组治疗方案患者 PFS 曲线

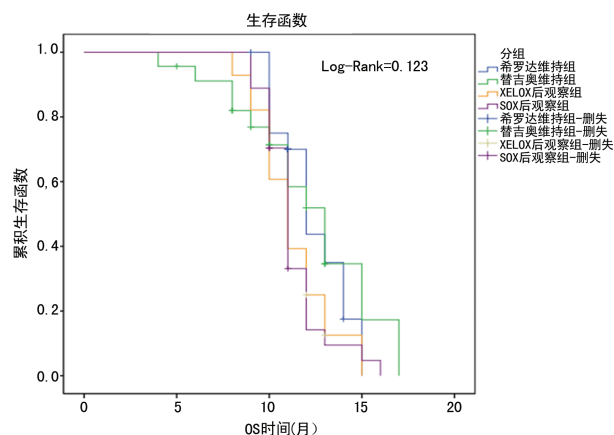


图 2 各组治疗方案患者 OS 曲线

3 讨论

关于晚期胃癌的治疗,目前全球尚无标准的化疗方案。晚期胃癌的姑息化疗目前倾向于两药方案^[11],2017 版 NCCN 指南推荐奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物为治疗晚期胃癌的首选一线化疗方案^[12]。2012 年 KIM 等^[13]首次对 XELOX 与 SOX 方案做两两对比研究,其 mPFS 和 mOS 分别为 7.2、13.2 个月和 6.2、12.4 个月,结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究采用 XELOX 和 SOX 方案一线治疗晚期胃癌,两方案的疗效相比无明显差异,但 RR 和 DCR 略低于相关文献报道^[14-15],考虑可能与本研究患者年龄偏大,用药剂量略保守,且合并重要脏器转移部位较多、肿瘤负荷较大等原因有关。

应用细胞毒性药物对晚期胃癌患者进行姑息性化疗,其中位生存期最多 11 个月^[16]。而联合化疗持续过久会由于药物毒性的累积,使患者耐受性下降,有研究报道通过 XELOX 方案一线化疗并达到病情控制后继续希罗达维持治疗,不良反应可耐受,多为 I~II 度,III~IV 度不良反应发生率较低,多因素分析提示维持治疗是影响胃癌预后的独立影响因素^[17]。也有研究对 65 岁以上晚期胃癌患者给予替吉奥和希罗达一线治疗,结果显示希罗达较替吉奥在 OS 方面更有优势(10.0 个月 vs. 7.9 个月),但无明显差异,不良反应发生率都较低,两种药物均可作为老年晚期胃癌患者一线选择药物^[18]。本研究结果与文献^[17-18]报道一致,结果提示 XELOX 方案与 SOX 方案均可作为一线治疗晚期胃癌患者化疗方案的选择,一线化疗达疾病控制后继续口服 5FU 药物维持治疗可有效控制晚期胃癌患者疾病发展,预防症状恶化、延长生存期、改善生存质量。本研究中患者 OS 方面未见明显获益,考虑与本研究样本量过少、随访时间较短及部分患者在后续治疗中有交叉综合治疗有关。替吉奥和希罗达维持治疗疗效相当,但不良反应方面希罗达维持组手足综合征的发生率要高于替吉奥维持组,故对于药物的选择应该因人而异,且应加强相关预处理减轻可预见的不良反应。

但本研究仍有一定的局限性:未对年龄的分层,病理分化程度,肿瘤转移部位及数目,是否有腹膜转移等相关因素进行分层分析,故在一定程度上对研究结果有影响。下一步可继续增加病例数目,并进行多因素的分组研究以进一步验证上述结论。

参考文献

- [1] FERLAY J, OERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-386.
- [2] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009 [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(1):10-21.
- [3] WU H, WANG W, TONG S, et al. Nucleostemin regulates proliferation and migration of gastric cancer and correlates with its malignancy [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):17634-17643.
- [4] YONEMURA Y, ENDOU Y, SASAKI T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(12):1131-1138.

- [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] UNNIKRIISHNAN 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)