

我如何治疗初发慢性髓性白血病慢性期

江倩

How I treat newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase Jiang Qian

Corresponding author: Jiang Qian, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: jiangqian@medmail.com.cn

慢性髓性白血病(CML)年发病率在欧美国家为 0.4~1.6/10 万,在中国为 0.36/10 万(约 5 470 例/年)^[1-3],85%以上的患者初诊时处于慢性期(CP)。2000 年针对 CML 致病基因产物 BCR-ABL 融合蛋白的第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)甲磺酸伊马替尼问世后,CML-CP 患者的疾病进展率大为减低,生存期明显延长,生活质量显著改善,进展期[加速期(AP)和急变期(BP)]患者的疾病控制率也得以提高。近 10 年来,药效更强的第二代 TKI(如尼洛替尼、达沙替尼和博苏替尼)以及第三代 TKI(如普纳替尼)陆续诞生^[4-5]。目前在中国,有伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼三类 TKI,包括原研药和仿制品(除尼洛替尼外),伊马替尼获批为 CML 一线用药,二代 TKI 为二线选择。面临多种 TKI,CML 患者有了更多选择以及控制疾病的机会。如今,CML 已经成为第一种可以按照慢性病管理的癌症。

患者的治疗选择和结果不仅受其社会经济状况、健康理念、疾病特征、共存疾病以及合并用药等诸多因素的影响,而且与药品价格和不良反应、患者耐受性以及医生的学术观点相关。本文将通过展示 1 例 CML-CP 患者的诊治经过,阐述笔者对初发 CML 的治疗理念。

患者,男,48 岁。2014 年 2 月 28 日查体时发现 WBC $18 \times 10^9/L$ 、PLT $465 \times 10^9/L$ 。当时患者正值“感冒”,对医生提醒“血常规结果异常”未予关注,仅注意到持续多年的“高血糖”、“高血脂”和腹部 B 超显

示的“中度脂肪肝”。2014 年 7 月 5 日,患者为复查血糖、血脂就诊于我院。体格检查:体态偏胖,脾脏肋缘下未触及。ALT 78 U/L,AST 66 U/L,空腹血糖 10.1 mmol/L,三酰甘油 6.1 mmol/L,胆固醇 8.5 mmol/L,血常规 WBC $89 \times 10^9/L$,HGB 135 g/L,PLT $811 \times 10^9/L$,外周血白细胞分类:原始细胞 0.03,嗜碱粒细胞 0.09,嗜酸粒细胞 0.07。骨髓中原始细胞占 0.040。骨髓细胞遗传学分析:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]。外周血 BCR-ABL(P210)融合基因阳性,BCR-ABL 转录本水平为 69.5%,JAK2 V617F 突变阴性。既往史:2 型糖尿病和高脂血症 6 年,脂肪肝 3 年。个人史:吸烟 20 余年。诊断:① CML-CP Sokal 积分(1.02)中危型,Hasford 积分(668)和 EUTOS 积分(63)低危型;② 2 型糖尿病;③ 高脂血症;④ 脂肪肝。

患者要求采用“最好的治疗”。2014 年 7 月 25 日,开始给予伊马替尼(商品名:格列卫)400 mg/d,同时予以降糖药和降脂药。每 2 周查 1 次血常规+外周血白细胞分类,每 1~3 个月查 1 次生化指标。伊马替尼治疗 4 周时,WBC $1.7 \times 10^9/L$,HGB 93 g/L,PLT $39 \times 10^9/L$ 。嘱患者停药,12 d 后复查血常规:WBC $3.5 \times 10^9/L$,HGB 102 g/L,PLT $89 \times 10^9/L$,恢复伊马替尼 400 mg/d。之后,血常规指标接近正常。伊马替尼治疗 3 个月时,骨髓染色体核型 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[9]/46,XY[11],外周血 BCR-ABL 转录本水平为 17.0%,BCR-ABL 激酶区突变阴性,继续原方案治疗;6 个月时,Ph 阳性细胞为零,BCR-ABL 国际标准化(IS)转录本水平为 2.1%;9 个月时,BCR-ABL^{IS}为 0.3%;15 个月时,BCR-ABL^{IS}为 1.2%。询问病史得知,患者因工作繁忙,加之自觉近期治疗结果满意,故经常漏服药,而且忽略了来院复查。经反复教育并嘱其家属提醒后,患者服药和随诊频率较前明显规律。18 个月时,BCR-ABL^{IS}为 0.4%;21 个月时,BCR-ABL^{IS}为 0.09%。开始伊马替尼治疗以来,患者自觉轻度乏力、眼睑水肿,经常出现肌肉痉挛,除血糖、血脂轻度升高外,其他生化指标正常。持续的药物不良反应和每天需要服药

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.001

基金项目:国家自然科学基金(81370637)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

使患者的工作和生活受到影响。患者曾询问,如果疾病稳定,未来能否停药。

笔者针对本例患者的诊治过程,讨论以下问题:

一、初发CML患者必做的评估

1. 必要的检查:当患者出现血细胞计数异常增高时,外周血涂片分类和查体确定脾脏大小(而非腹部B超)是必做的检查。此外,骨髓形态学、细胞遗传学分析(显带法,而非原位杂交法)、髓系增殖性肿瘤(MPN)常见的分子学标志是必要的筛查项目。当证实具有Ph染色体(识别是否存在Ph阳性以外的附加异常)和(或)BCR-ABL融合基因(确认BCR-ABL转录本类型是典型的或变异型)、确诊为CML后,需根据欧洲白血病网(ELN)2013或MD Anderson标准^[4-5]判断疾病分期。

若为CP,需进一步计算Sokal^[6]、Hasford^[7]或EUTOS^[8]积分,评估疾病危险度。Sokal、Hasford或EUTOS积分是三个分别诞生于化疗、干扰素和伊马替尼时代的预后评分系统,可以预估初发CML-CP患者的生存期或治疗反应。他们同样适合于TKI时代,甚至对选择TKI的种类有参考作用。因为这些积分是需要未使用任何药物(包括羟基脲)的患者中评估,计算公式中需要代入年龄、PLT、外周血原始细胞、嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞比例、脾脏肋缘下大小,因此,外周血涂片分类和体格检查不能被忽略。

2. 询问病史和合并用药:应注意询问患者是否存在高血压、糖尿病、高血脂、心脑血管疾病、血栓、肝病、肺病等病史,以及近期是否有出血史。因为不同种类的TKI不良反应谱有较大差别^[9-10],故询问病史有助于选择用药。

绝大多数药物与TKI相同,通过细胞色素P450 CYP3A4代谢,合并用药有可能会降低或增加TKI

的血药浓度,从而降低TKI的治疗反应或加重其不良反应。另外,TKI有可能干扰合并用药的疗效和不良反应。故了解患者的合并用药,有助于推荐TKI剂量、分析TKI的治疗反应和管理不良反应。

二、选择初始治疗

1. 告知病情,帮助患者树立信心:当患者和(或)家属得知罹患白血病后,紧张、恐惧、茫然甚至绝望是常见的心理反应。医生应告知:CML已不再是2000年前中位生存期仅3~5年的绝症,靶向药物的出现、规律的服药和定期的监测,使得>90%的CML-CP患者疾病可以被持久控制、获得与同龄人相似的寿命,特别是治疗1年内获得完全细胞遗传学反应(CCyR)或主要分子学反应(MMR)的患者^[11-13],并可回归正常的生活和工作。以此鼓励患者建立战胜疾病的信心,培养患者对医生的信任感,为今后的医患沟通建立良好的基础。

2. 讨论治疗选择:首先了解患者的经济承受能力,之后根据疾病分期和危险度、共存疾病和合并用药,介绍现有的治疗CML的手段、TKI一线治疗的结果^[11-18](表1)、TKI价格和常见不良反应^[9-10]等,与患者讨论治疗选择或策略。

(1)经济承受能力:此患者经济状况好,强烈表达期望享用“最好的药物”。

(2)疾病分期和危险度:初诊时为进展期的患者较少,公认的推荐是以二代TKI或高剂量伊马替尼作为首选^[4-5]。若为AP,获得了ELN 2013推荐^[4]的评估标准中的最佳反应,推荐继续TKI治疗或进行移植。若为BP,建议采用达沙替尼±化疗,获得治疗反应后尽早移植。

对于最多见的、初诊为CP的患者,一项基于多项前瞻性随机对照研究的荟萃分析^[13]显示,与伊马替尼相比,尼洛替尼和达沙替尼在获得CCyR、MMR和降低疾病进展的比例上有优势,并体现在

表1 前瞻性随机对照研究中酪氨酸激酶抑制剂一线治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者的结果(%)

试验	药物	剂量	例数	BCR-ABL < 10% 比例(3个月)	CCyR率 (2年)	MMR率 (5年)	MR4.5率 (5年)	PFS率 (5年)	OS率 (5年)
DASISION	达沙替尼	100 mg 每日1次	258	84	86	76	40	85	91
	伊马替尼	400 mg 每日1次	258	64	82	64	31	86	90
ENESTnd	尼洛替尼	300 mg 每日2次	279	91	87	77	54	95	92
	尼洛替尼	400 mg 每日2次	277	89	85	77	52	97	96
	伊马替尼	400 mg 每日1次	280	67	77	60	31	93	91

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.5:当ABL > 32 000时,BCR-ABL < 0.0032%或检测不到;PFS:疾病无进展生存;OS:总生存

Sokal和Hasford评分的各危险组中,但无进展生存(PFS)期、总生存(OS)期和BCR-ABL突变率相似。由于疾病进展更多见于中高危患者中,因此不少专家认同:高危(如Sokal和Hasford中高危,EUTOS高危)患者应以二代TKI作为首选^[19-20],尽管这一观点因缺乏足够的循证医学证据尚未被写入ELN推荐或NCCN指南。目前,中国CFDA仅批准伊马替尼为一线用药。

(3)TKI不良反应和共存疾病:研究发现,伊马替尼具有十几年的使用历史,尽管不良反应不少见,但多为I或II级,无致命性毒性的报道;而二代TKI确有极少发生的、严重的不良反应,如尼洛替尼相关的心脑血管疾病(缺血性事件)和外周动脉阻塞性疾病,达沙替尼相关的肺动脉高压等^[9-10,21-22]。TKI的严重不良反应多见于老年、有基础疾病、脏器功能异常、具有某些疾病高危因素、疾病处于进展期和服用高剂量药物的患者^[22]。选择TKI时,需要谨慎评估患者的共存疾病,充分考虑每种TKI常见的不良反应是否可能加重现有疾病的风险。

本例患者尽管经济承受力好,希望采用“最好的药物”,疾病处于CP,Sokal积分属中危型、Hasford和EUTOS属低危型。如果选择二代TKI,获得早期最佳反应、克服疾病进展的可能性较大,但需平衡因患者具有肥胖、吸烟、糖尿病、高血脂等增加尼洛替尼常见的心血管事件和代谢综合征以及脂肪肝基础上发生肝功能异常的风险。由于中国尚无三代TKI,药效相对更强的达沙替尼可以作为医生手中最后的武器。在与患者和家属充分沟通后,患者决定选择用药时间最长、已被证实具有良好有效性和安全性的伊马替尼为初始治疗,一旦效果不满意,尽早转换为二代TKI。

三、监测

TKI治疗中的监测包括血液学、细胞遗传学和分子学三个方面,监测的频率、标本、方法详见文献^[4-5,23]。监测是保证TKI治疗成功的关键要素(药物、监测和依从性)之一。

1. 血液学监测:初发CML-CP患者的血液学不良反应多见于TKI治疗初期的1~3个月,二代TKI较伊马替尼发生率高而持久。值得注意的是,服药初期出现的血细胞计数减低,常常是药物开始发挥作用的体现,不能简单地被理解为仅仅是“血液学毒性”。需要强调:CML-CP患者只有在发生 ≥ 3 级WBC、中性粒细胞或PLT(而非HGB)减少时,才是调整TKI治疗的指征。应尽可能避免不必要的减量

和中断治疗,否则,良好的治疗反应难以获得。

2. 细胞遗传学和分子学监测:强调以骨髓标本、显带法(而非FISH法)进行染色体核型分析,以外周血标本、实时定量PCR法(Q-PCR)、结果以IS的形式表示评估BCR-ABL水平^[4-5]。规律监测^[4-5]的意义不仅在于评估TKI治疗反应的深度,还有利于保证患者用药依从性,及早发现耐药并指导干预,从而降低疾病进展的风险,提高OS率,而且能够降低因疾病进展及相关治疗发生的总体医疗费用等^[24]。尽管早在2006年ELN即已公布并推广CML监测的概念^[25],但国内外真实世界的监测状况并不乐观^[24,26]。医生不了解CML指南或未按指南去实践、患者经济困难或未认识监测的意义等是监测不利的主要原因^[24,26-27]。因此,多方面的措施包括对医生和患者进行教育是必要的。

本例患者工作忙碌,自认为TKI疗效满意,在未获得MMR的情况下忽略了分子学监测,体现了对监测的意义缺乏认知。经教育后,患者规律地接受了每3个月1次的分子学监测。

四、早期转换

TKI治疗3个月和6个月时的反应被称作“早期反应”,是远期预后的近期替代指标,特别是治疗3个月时BCR-ABL^{IS}>10%,是重要的不良预后的标志^[28-29]。但3个月时未达最佳反应^[4-5]的患者是否获益于早期转换,目前尚缺乏循证医学证据。

本例患者在伊马替尼治疗3个月时的反应为“警告”,同样考虑到初期选择药物时的顾虑,经与患者和家属充分沟通,权衡利弊,决定继续原治疗,等待6个月时的反应。幸运的是,患者在6个月时达到“最佳反应”,9个月时结果进一步改善。

五、依从性

服药依从性是慢性病管理中必须关注的问题,CML也不例外,依从性是保证TKI治疗成功的另一要素。多项报道显示,CML患者TKI的服药依从性仅为14%~90%^[30-36],减停或漏服药物可以导致CCyR或MMR获得比例降低,丧失曾经获得的反应,甚至发生不可挽回的疾病进展。

本例患者治疗12个月时遗漏了Q-PCR评估,15个月时丧失了9个月时曾经获得的分子学反应。由于TKI治疗的前1~2年是疾病进展的高峰时间^[14-15,37],因此,医生除了想到有可能发生了TKI耐药外,首先需要除外患者依从性差的因素。询问患者证实了这一推测。经反复教育、设置提醒等,患者恢复规律服药和定期随诊,终于在21个月时获得MMR。

六、停药

CML 治疗的主要目标包括减少疾病进展、延长生存期和改善生活质量,适合所有患者;对于少数患者,可以将停药仍保持疾病缓解(TFR)作为次要目标去追求^[19]。停药的动机包括TKI不良反应影响生活质量、担忧TKI的远期不良反应、经济困难、生育、服药对生活和工作影响等^[38-40]。在中国,年轻和药物费用高是CML患者追求停药的两大重要原因^[40]。国际上停药研究^[38-39]必备的入组条件为TKI治疗持续获得深层分子学反应的CP患者。目前,尚缺乏停药成功的预测因素,但TKI用药时间长(如>5年)是公认有利因素^[38,41]。专家推荐,以下患者不适宜尝试TFR^[39]:①具有非典型BCR-ABL转录本的患者,因无法常规监测微量BCR-ABL水平;②曾对TKI耐药者;③Sokal积分为高危患者以及既往有AP或BP病史的患者,即使获得第2次CP后。后两类患者停药后疾病复发的可能性较大。

本例患者服用伊马替尼的时间不足2年,刚刚获得MMR,因TKI的不良反应和服药给生活和工作带来不便而希望停药。在处理TKI不良反应的同时,医生应告知其目前国际上停药研究的结果(追踪数年,停药成功的比例约为40%,复发多见于停药后的6个月内,再次服药后几乎均再获阴转),以及需要满足的必要条件:①BCR-ABL持久阴转(至少2年以上);②TKI治疗时间至少5年;③有准确的、敏感性至少为MR4.5的Q-PCR监测作保障;④一旦停药,需频繁(如第1年每月1次、第2年每2个月1次、之后每3个月1次)的监测和随访;⑤建议加入临床试验或在有经验的医生的严格管理下停药,切忌自行停药。因为患者在未获得持久的BCR-ABL转阴的情况下,自行停药导致疾病复发,进入进展期,再用TKI无法挽救的报道并非罕见^[41]。

总之,对于初发CML-CP患者,强调正确诊断,精准评估疾病危险度,与患者充分沟通,讨论治疗策略。当TKI治疗开始后,强调服药的依从性、规律的监测,尽量避免不必要的减停药物,严格把握转换治疗时机,以及持续对患者进行教育。通过上述规范诊疗和管理,相信绝大多数CML-CP的患者可获得满意的治疗反应和良好的远期结果。

参考文献

[1] Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries [J]. *Leukemia*,

2015, 29(6):1336-1343. doi: 10.1038/leu.2015.73.

- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- [3] 全国白血病与再生障碍性贫血流行病学调查协作组. 全国白血病发病情况调查 [J]. *中国医学科学院学报*, 1992, 14(1): 12-18.
- [4] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [5] National Comprehensive Cancer Network (2016) NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia version 1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml. Accessed 2 May 2016.
- [6] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia [J]. *Blood*, 1984, 63(4):789-799.
- [7] Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(11):850-858.
- [8] Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score [J]. *Blood*, 2011, 118(3):686-692. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038.
- [9] Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, et al. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(2):71-79. doi: 10.1007/s11899-016-0309-2.
- [10] Talati C, Ontiveros EP, Griffiths EA, et al. How we will treat chronic myeloid leukemia in 2016 [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(2): 137-142. doi: 10.1016/j.blre.2014.12.003.
- [11] Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(5): e186-193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
- [12] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132. doi: 10.1038/leu.2015.36.
- [13] Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience [J]. *Blood*, 2012, 119(9):1981-1987. doi: 10.1182/blood-2011-08-358135.
- [14] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial [J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1044-1054. doi: 10.1038/leu.2016.5.
- [15] Cortes J, Saglio G, Baccarani M, et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056) [J]. *Blood (ASH Abstract)*, 2014, 152.

- [16] Yun S, Vincelette ND, Segar JM, et al. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(6): e85-94. doi: 10.1016/j.clml.2016.03.003.
- [17] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib results in better outcomes than HLA- identical sibling transplants in young persons with newly diagnosed chronic- phase chronic myelogenous leukemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (12):2410-2413. doi: 10.1038/leu.2013.159.
- [18] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期100例追踪观察[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(11): 721-726. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.11.001.
- [19] Hughes T, White D. Which TKI? An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:168-175. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.168.
- [20] Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? [J]. *Blood*, 2015, 126(21):2370-2375. doi: 10.1182/blood-2015-06-641043.
- [21] Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML [J]. *Blood*, 2012, 120(7):1390-1397. doi: 10.1182/blood-2012-03-378919.
- [22] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2016, Jun 3. doi: 10.1038/leu.2016.104.
- [23] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8):781-784. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [24] Goldberg SL. Monitoring Chronic Myeloid Leukemia in the Real World: Gaps and Opportunities [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15 (12):711-714. doi: 10.1016/j.clml.2015.08.088.
- [25] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2006, 108(6):1809-1820. doi: 10.1182/blood-2006-02-005686.
- [26] Goldberg SL, Akard LP, Dugan MJ, et al. Barriers to physician adherence to evidence-based monitoring guidelines in chronic myelogenous leukemia [J]. *J Oncol Pract*, 2015, 11(3):e398-404. doi: 10.1200/JOP.2014.001099.
- [27] Jiang Q, Gale RP. Molecular monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy of chronic myeloid leukemia in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7): 1549-1555. doi: 10.1007/s00432-016-2158-8.
- [28] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):232-238. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565.
- [29] Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML) [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (9):2096-2102. doi: 10.1038/leu.2012.85.
- [30] Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study [J]. *Blood*, 2009, 113(22):5401-5411. doi: 10.1182/blood-2008-12-196543.
- [31] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy [J]. *Blood*, 2011, 117(14):3733-3736. doi: 10.1182/blood-2010-10-309807.
- [32] Guérin A, Chen L, Wu EQ, et al. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(7): 1155-1162. doi: 10.1185/03007995.2012.705264.
- [33] Kekäle M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9:1733-1740. doi: 10.2147/PPA.S92125.
- [34] Chen L, Wu EQ. Adherence and Persistence Among Chronic Myeloid Leukemia Patients During Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(11):1088. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.11.1088.
- [35] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2381-2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- [36] Unnikrishnan R, Veeraiah 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. doi: 10.1016/j.clml.2016.02.040.
- [37] Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2009, 23(6):1054-1061. doi: 10.1038/leu.2009.38.
- [38] Ross DM, Hughes TP. How I determine if and when to recommend stopping tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(1):3-11. doi: 10.1111/bjh.12892.
- [39] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML [J]. *Blood*, 2016, Mar 24. doi: 10.1182/blood-2016-01-694265.
- [40] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1539-1547. doi: 10.1007/s00432-016-2159-7.
- [41] Benjamini O, Kantarjian H, Rios MB, et al. Patient-driven discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: single institution experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12):2879-2886. doi: 10.3109/10428194.2013.831092.

(收稿日期:2016-05-05)

(本文编辑:王叶青)