

# 中国慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂治疗现状的调研:从患者的角度

江倩 刘正琛 张颂昕

**【摘要】目的** 评估中国慢性髓性白血病(CML)患者接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的现状,并分析相关影响因素。**方法** 2014年5月至11月,在全国范围内向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放并收集无记名调查问卷。**结果** 共收集1 038份问卷,949份可供评估。949例受访者中,男549例(58%),中位年龄41(18~88)岁,623例(66%)为城镇户籍,449例(47%)具有大学及以上学历。888例(94%)的受访者初诊时处于慢性期,其中690例(78%)在诊断1年内开始用TKI治疗。794例(84%)服用伊马替尼,768例(81%)服用原研药。TKI中位治疗时间为3(<1~13)年,可评估TKI治疗反应的受访者中,85%(708/834)获得完全细胞遗传学反应(CCyR),46%(397/859)获得完全分子学反应(CMR)。多因素分析显示,女性( $OR=1.8$ , 95%  $CI$  1.1~2.8,  $P=0.019$ 和 $OR=1.5$ , 95%  $CI$  1.1~2.0,  $P=0.015$ )、TKI治疗时间>3年( $OR=4.1$ , 95%  $CI$  2.6~6.5,  $P<0.001$ 和 $OR=3.7$ , 95%  $CI$  2.7~5.1,  $P<0.001$ )和服用伊马替尼( $OR=2.1$ , 95%  $CI$  1.2~3.7,  $P=0.007$ 和 $OR=3.3$ , 95%  $CI$  2.1~5.1,  $P<0.001$ )是有利于获得CCyR和CMR的共同独立因素。此外,大学及以上学历( $OR=2.0$ , 95%  $CI$  1.3~3.1,  $P=0.003$ )、确诊1年内开始TKI治疗( $OR=2.4$ , 95%  $CI$  1.5~3.8,  $P<0.001$ )和服用原研药( $OR=2.4$ , 95%  $CI$  1.4~4.0,  $P=0.001$ )是有利于获得CCyR的独立因素。787例(83%)受访者付费服用TKI,每年TKI中位自付金额为7.20(0.24~37.00)万元。884例报告了TKI治疗中的最大障碍的受访者中,534例(62%)报告“经济负担”,仅152例(17%)报告“不良反应影响生活质量”。**结论** 在当今中国,绝大多数CML患者服用伊马替尼,TKI治疗结果满意,但经济负担重是TKI治疗中的主要障碍。

**【关键词】** 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 酪氨酸激酶抑制剂; 治疗结果; 问卷调查  
**基金项目:**国家自然科学基金(81370637)

**A survey on tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with chronic myeloid leukemia in China: from patients' perspective** Jiang Qian\*, Liu Zhengchen, Zhang Songxin. \*Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objectives** To assess tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment status in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in China and analyze the response-associated factors. **Methods** From May to November in 2014, anonymous questionnaires were distributed to adult CML patients who were receiving TKI treatment all over China. **Results** 1 038 questionnaires were collected, 949 questionnaires were evaluable. Of the 949 evaluable respondents, 549 (58%) were male with the median age of 41 years (range, 18 to 88 years). 623 (66%) respondents lived in an urban area and 449 (47%) had an education level  $\geq$  a bachelor degree. 888 (94%) respondents were in the chronic phase at diagnosis, and 690 (78%) of them started TKI treatment within one year after diagnosis. 794 (84%) respondents were on imatinib, 768 (81%) on the branded. With a median TKI treatment duration of 3 years (range, <1 to 13 years), 708 of 834 (85%) evaluable respondents achieved Ph-negative (i.e. complete cytogenetic response, CCyR), and 497 of 859 (46%) BCR-ABL negative (i.e. complete molecular response, CMR). Multivariate analyses showed that female ( $OR=1.8$ , 95%  $CI$  1.1~2.8,  $P=0.019$  and  $OR=1.5$ , 95%  $CI$  1.1~2.0,  $P=0.015$ ), TKI treatment duration >3 years ( $OR=4.1$ , 95%  $CI$  2.6~6.5,  $P<0.001$  and  $OR=3.7$ , 95%  $CI$  2.7~5.1,  $P<$

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.004

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(江倩);北京新阳光基金会(刘正琛、张颂昕)

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

0.001) and imatinib taken ( $OR=2.1$ , 95%  $CI$  1.2–3.7,  $P=0.007$  and  $OR=3.3$ , 95%  $CI$  2.1–5.1,  $P<0.001$ ) were factors affecting achieving both CCyR and CMR. In addition, higher education level ( $OR=2.0$ , 95%  $CI$  1.3–3.1,  $P=0.003$ ), starting TKI treatment  $<1$  year ( $OR=2.4$ , 95%  $CI$  1.5–3.8,  $P<0.001$ ) and branded drugs received ( $OR=2.4$ , 95%  $CI$  1.4–4.0,  $P=0.001$ ) were factors affecting achieving a CCyR. In 884 respondents, 534 (62%) reported “heavy financial burden” as the biggest treatment impediment, only 152 (17%) reported “poor quality of life related to adverse effects of TKI”. **Conclusions** The survey showed that majority of the Chinese CML patients received imatinib as a TKI therapy, and most of the patients achieved satisfied responses by TKI. Financial burden became the major obstacle during TKI treatment.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL(+); Tyrosine kinase inhibitor; Treatment outcome; Questionnaires

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81370637)

慢性髓性白血病(CML)年发病率在欧美国家为0.4~1.6/10万<sup>[1-3]</sup>,在中国为0.36/10万(每年新增病例约5 470例)<sup>[4]</sup>。85%以上的CML患者在初诊时处于慢性期。2000年以来,伊马替尼(商品名格列卫,瑞士诺华公司产品)使得大多数CML患者的生存期显著延长,生活质量得到改善,尤其对于慢性期患者,生存期已与同龄普通人接近<sup>[5-7]</sup>。在过去的10年间,第二代及第三代TKI相继问世,原研药及仿制药共存,使CML患者有了更多选择。如今,TKI已经成为各期CML患者的一线治疗,并被推荐长期甚至终生用药<sup>[1,8]</sup>。

2001年4月,格列卫在中国进入临床试验阶段。2002年,格列卫获批为CML患者的二线治疗。2007年,格列卫获批为一线用药。然而,高昂的价格以及至今所有TKI均未纳入国家医保目录限制了该药在中国的广泛应用。除了少数患者可以得到格列卫国际患者援助项目(GIPAP)提供的全部免费药物外,患者部分付费的GIPAP是几乎所有患者是获得格列卫的渠道。10年前,一项来自中国15家大型医院的调查显示,仅30%的CML患者接受格列卫治疗<sup>[9]</sup>。尼洛替尼(商品名达希纳,瑞士诺华公司产品)和达沙替尼(商品名施达赛,美国百时美施贵宝公司产品)治疗伊马替尼治疗失败CML患者的临床试验分别于2007年和2008年在中国启动,两药也分别于2009年和2011年获批为CML的二线选择。然而,即使有患者部分付费的患者援助项目(PAP)的支持,更高的药价使多数患者无力承担。10余年前,国外(如印度)生产的伊马替尼及达沙替尼非法流入中国,2年前国产TKI仿制药获准上市。较原研药相对低廉的价格,使TKI仿制药赢得了不少低收入以及无法承受长期、高昂原研TKI药费患者的青睐。近年,随着各地城镇医保和新农村合作医疗政策的实施,某些种类的TKI在部分省市和农村被予以高比例报销,使得越来越多的患者有

能力接受TKI治疗。但目前尚无中国CML患者TKI用药状况的数据。

由于人口学和疾病特征以及药品价格等因素影响着患者的用药选择和治疗结果,我们设计了本项调研以评估当今中国CML患者接受TKI治疗的状况,并分析相关的影响因素。

### 病例与方法

1. 研究设计及研究人群:本研究为非干预性、横断面研究,由笔者及北京新阳光慈善基金会共同设计和实施。2014年5月至11月,在全国范围内向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷,包括通过互联网发放电子问卷,在患者教育活动中、PAP发药地以及北京大学人民医院血液科门诊发放纸质问卷。问卷调查进行前,通过文字或讲解描述本次调研的目的和内容,并让受访者充分理解。本调研纸质问卷由受访者独立填写,互联网问卷默认为受访者独立填写。问卷由北京新阳光基金会专人录入。以下问卷被视为无效问卷:受访者未满18岁、未填写关键信息(如年龄及TKI使用情况)或从未服用过TKI。本研究获得了北京大学人民医院伦理委员会的批准。

2. 调查项目:问卷内容包括:受访者人口学特征(年龄、性别、户籍、受教育程度),TKI治疗前的CML疾病特征(诊断时间、诊断时疾病分期、TKI前用药史、开始TKI治疗的时间及TKI治疗距诊断的时间),目前使用的TKI种类,TKI的治疗反应,TKI相关不良反应对受访者日常生活的影响,TKI治疗中的监测,每年TKI的自付费用,受访者的治疗目标以及TKI治疗中的主要障碍等。我们主要关注TKI的用药状况、治疗结果和治疗中的障碍。

3. 统计学处理:受访者特征采用描述性统计分析,采用Pearson卡方检验及Mann-Whitney U检验对受访者人口学及CML疾病特征与TKI用药种类

及TKI治疗反应的关系进行单因素分析,  $P < 0.25$ 的变量代入 Logistic 回归模型进行多因素分析,  $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。所有分析均采用 SPSS 22.0 软件进行。

### 结 果

共回收 1 038 份调查问卷, 其中电子问卷 358 份 (34%), 纸质问卷 680 份 (66%)。949 份可供评估, 包括 358 份 (38%) 电子问卷和 591 份 (62%) 纸质问卷。

1. 受访者基本特征: 949 例可评估的受访者基本特征见表 1。949 例受访者中, 男 549 例 (58%), 中位年龄 41 (18~88) 岁, 623 例 (66%) 为城市户籍, 449 例 (47%) 具有大学及以上学历。888 例 (94%) 诊断时处于慢性期。

856 例 (90%) 在 2007 年以后开始 TKI 治疗, 707 例 (75%) 受访者在诊断 1 年内开始 TKI 治疗 (图 1)。

2. TKI 种类: 在可评估的受访者中, 794 例 (84%) 目前正在服用伊马替尼, 包括格列卫和伊马替尼仿制药。150 例服用第二代 TKI 的受访者中, 127 例 (85%) 为伊马替尼治疗失败者。768 例 (81%) 服用格列卫。服用仿制药者是多为在 2007 年以后开始用 TKI 治疗的, 这一比例在 2012 年国产 TKI 仿制品上市后增加趋势 (图 2)。接受调研时, 受访者服用 TKI 的种类见图 3。

采用 Person 卡方检验分析受访者人口学和疾病特征与 TKI 用药种类的关系, 结果显示服用仿制药的患者与服用原研药者相比, 确诊 CML 至开始 TKI 治疗的时间长于 1 年的比例显著增多, 分别为 23% (55/240) 和 17% (120/703) ( $\chi^2 = 4.047, P = 0.044$ ); 治疗时间 < 3 年的比例显著增多, 分别为 60% (105/

表 1 接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗受访者基本特征

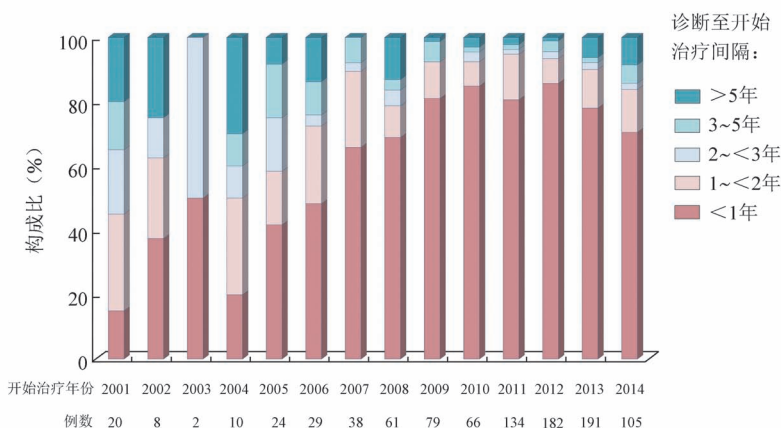
特征	患者分布
性别[例(%)]	
男	549(58)
女	353(37)
缺失	47(5)
年龄[岁, M(范围)]	41(18~88)
户籍[例(%)]	
城镇	623(66)
农村	234(25)
缺失	91(10)
受教育程度[例(%)]	
中学及以下学历	406(43)
大学及以上学历	449(47)
缺失	94(10)
诊断年份[年, M(范围)]	2011(1980~2014)
诊断时疾病分期[例(%)]	
慢性期	888(94)
加速期	49(5)
急变期	10(1)
缺失	3(0.3)
TKI 治疗前用药史*[例(%)]	
羟基脲(>1个月)	298(31)
干扰素(>6个月)	110(11)
化疗	41(4)
移植	7(1)
中药	140(15)
TKI 治疗距诊断的时间[年, M(范围)]	<1 (<1~25)

注: a: 596 例受访者可评估 TKI 治疗前用药史

175) 和 48% (386/768) ( $\chi^2 = 8.146, P = 0.004$ )。

3. TKI 治疗反应: TKI 治疗反应基于受访者报告的末次细胞遗传学和分子学检测结果进行评价。

受访者 TKI 中位治疗时间为 3 (<1~13) 年, 834 例可评估的受访者中 708 例 (85%) 报告“染色体转阴”, 即获得完全细胞遗传学反应 (CCyR); 859 例可评估的受访者中的 397 例 (46%) 报告“基因转阴”, 即获得完全分子学反应 (CMR)。



2001 年仅统计 4 月至 12 月, 2014 年仅统计 1 月至 11 月

图 1 受访者开始酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时间和诊断至开始 TKI 治疗时间

采用Person卡方检验进行单因素分析显示:城镇户籍(86.9%对80.0%, $P=0.021$ 和48.3%对37.8%, $P=0.011$ ),大学及以上学历(89.2%对80.2%, $P=0.001$ 和48.9%对41.6%, $P=0.043$ ),TKI治疗时间>3年(57.3%对42.7%, $P<0.001$ 和60.2%对31.2%, $P<0.001$ )以及服用伊马替尼(86.4%对76.7%, $P=0.004$ 和50.3%对25.7%, $P<0.001$ )是获得CCyR和CMR的有利因素。此外,女性(88.2%对83.0%, $P=0.043$ ),TKI治疗距诊断1年以内(87.6%对76.8%, $P<0.001$ )以及服用原研药(87.0%对73.1%, $P<0.001$ )是获得CCyR的有利因素。将以上单因素代入Logistic回归模型进行多因素分析,结果显示女性、TKI治疗时间>3年和服用伊马替尼(包括原研药和伊马替尼仿制药)是有利于获得CCyR和CMR的共同独立因素。此外,大学及以上学历、TKI治疗距诊断1年以内和服用原研药是有利于获得CCyR的独立因素(表2)。

4. TKI治疗费用:全部949例受访者均可评估TKI治疗费用,162例(17%)因参加临床试验或享受PAP而免费服用TKI药物,575例(61%)通过部分付费的PAP获得药物,212例(22%)完全自费。787例付费者每年TKI中位自付金额为7.20(0.24~37.00)万元(图4)。

5. TKI治疗中的最大障碍:全部949例受访者

中,884例(93%)报告了TKI治疗中的最大障碍。其中,547例(62%)报告“经济负担”是TKI治疗中的最大障碍,之后依次为“TKI不良反应影响生活质量”、“领药不方便”、“疗效不满意”及其他(包括“买药或服药困难”、“担心将来疾病进展或未来可能出现的

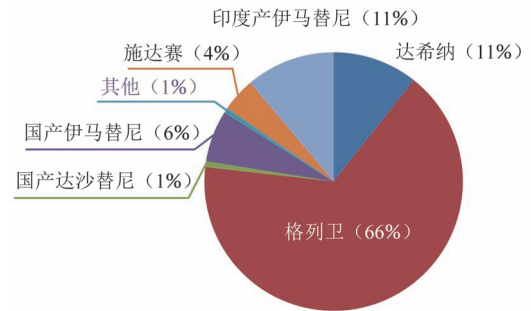


图3 受访者服用酪氨酸激酶抑制剂的种类和比例

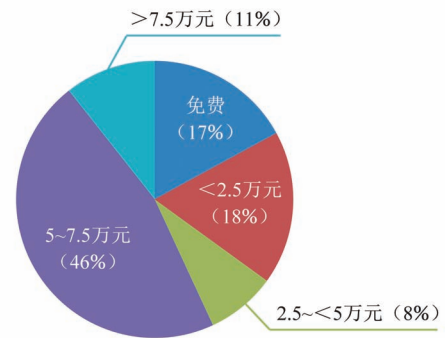
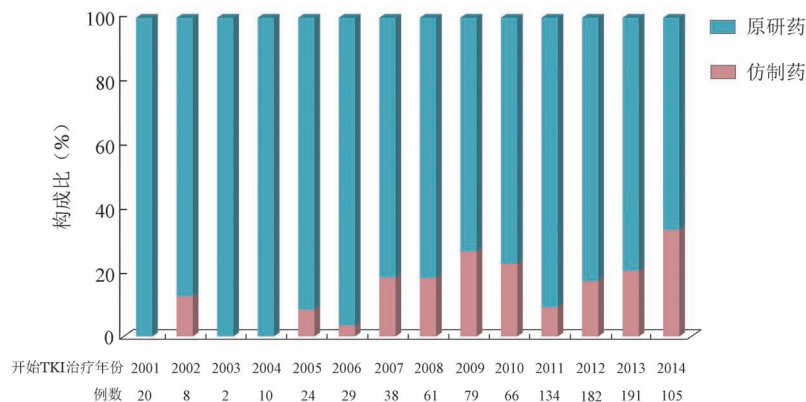


图4 受访者每年自付酪氨酸激酶抑制剂药费的比例

表2 影响酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗受访者完全细胞遗传学反应(CCyR)及完全分子学反应(CMR)的因素

因素	CCyR			CMR		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
女性	1.8	1.1~2.8	0.019	1.5	1.1~2.0	0.015
TKI治疗时间>3年	4.1	2.6~6.5	<0.001	3.7	2.7~5.1	<0.001
服用伊马替尼	2.1	1.2~3.7	0.007	3.3	2.1~5.1	<0.001
大学及以上学历	2.0	1.3~3.1	0.003			
确诊1年内开始TKI治疗	2.4	1.5~3.8	<0.001			
服用原研药	2.4	1.4~4.0	0.001			



2001年仅统计4月至12月,2014年仅统计1月至11月

图2 受访者开始酪氨酸激酶抑制剂治疗时间和目前服药的种类



药物不良反应”、“来自家庭和社会的压力”等)(图5)。

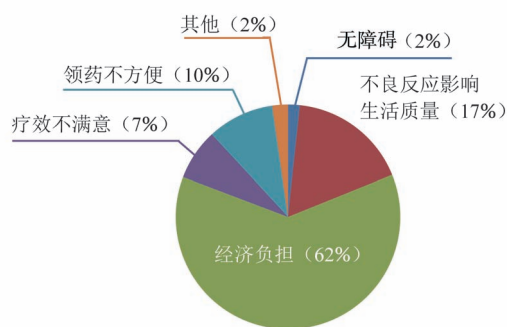


图5 受访者酪氨酸激酶抑制剂治疗中的最大障碍

## 讨 论

本研究是首个在中国CML患者中进行的大型调研,反映了中国接受TKI治疗患者的治疗现状。调研结果显示,95%的受访者初诊时处于慢性期,75%以上的受访者在诊断后的1年内开始TKI治疗,84%的受访者服用伊马替尼,81%的受访者服用原研药。受访者TKI中位治疗3(<1~13)年,接近85%(708/834)达CCyR,超过40%的受访者达CMR。尽管大多数受访者TKI治疗效果满意,但经济负担是其TKI治疗中的最大障碍。

调查显示,伊马替尼是当今中国使用最广泛的TKI,分析与如下原因有关:①伊马替尼是中国唯一获批为一线治疗CML患者的TKI;②格列卫上市时间最早,其有效性及安全性获得了医师和患者的广泛认可;③伊马替尼(特别是伊马替尼仿制药)价格低于第二代TKI;④地方医保覆盖伊马替尼的报销范围比第二代TKI更广;⑤第三代TKI(如普纳替尼)在中国尚无法获得。尽管国内外研究证实,第二代TKI在中、高危慢性期及进展期CML患者中疗效优于伊马替尼,可以更快、更深地获得细胞遗传学和分子学反应,降低疾病进展率<sup>[10-13]</sup>,而且尼洛替尼即将在中国获批为一线治疗。然而,考虑到社会及经济因素的限制,特别随着国产伊马替尼仿制药的发展,预计在未来较长的时间内,第一代TKI仍将是\*\*中国CML患者的主要选择。

本项调查证实了以往报道中的结论,如女性<sup>[14]</sup>、确诊CML后早期应用TKI<sup>[15]</sup>和TKI治疗时间较长<sup>[14-16]</sup>有利于获得细胞遗传学和分子学反应。由于多数受访者是在伊马替尼治疗失败后选择第二代TKI的,因此不难理解,服用伊马替尼者(而非服用第二代TKI者)较多获得CCyR和(或)CMR。我们发现,高学历受访者更多获得了CCyR,可能与其

较高的知识水平有利于理解和配合医师的治疗以及可能具有较高的经济支付能力较早或较持久地接受TKI治疗相关。值得关注的是,多因素分析显示,服用原研药是患者获得CCyR的有利因素。这可能与服用原研药的患者在诊断后较早开始TKI治疗以及TKI治疗时间相对较长有关。特别需要指出的是,服用仿制药的患者疏于规范化的管理可能是导致其治疗反应较差的重要原因。出自本调研的另一项关于TKI治疗反应监测的结果显示,服用仿制药的患者监测频率显著低于服用原研药者<sup>[17]</sup>。目前,服用国外仿制药的患者可通过互联网或其他非正规的形式获得,任何资质的医师均可处方国产仿制药。然而,中国几乎所有服用原研药的患者均在各种PAP机构和PAP医师的监管下,PAP的管理模式要求患者定期提交医疗文件和治疗反应报告,PAP医师经过培训且有一定CML管理经验。因此,相对规范的管理提供了更多治疗成功的机会。提示在未来TKI仿制药大力发展的时代,应该重视CML患者的管理和医师的培训。

TKI价格过高影响了CML患者接受并持续服用TKI,这是个国际性话题<sup>[18]</sup>,即使在日本<sup>[19]</sup>和美国<sup>[20]</sup>等TKI有医保覆盖的发达国家,支付保险金额较高也是患者追求停药的动力之一并影响了患者服药的依从性,出自本调研的另一项关于患者治疗目标的结果显示,购药花费较高是导致患者倾向停药的独立影响因素<sup>[21]</sup>。我们的调查显示,尽管绝大多数受访者TKI治疗效果满意,但经济负担已成为其TKI治疗中最重要的阻碍,体现在以下几个方面:①约25%的受访者未能在确诊CML后及时接受TKI治疗;②与服用原研药者相比,服用仿制药者诊断至开始TKI治疗时间更长;③付费服药者每年中位TKI花费7.20(0.24~37.00)万元,远高于近年中国国家统计局公布的城市和农村家庭年均可支配收入(2014年数据,分别为28 843.85元、10 488.88元)(国家数据, <http://data.stats.gov.cn>);④超过60%的受访者认为“经济负担”是TKI治疗中的最大阻碍。这些发现提示,高额的费用将对TKI长期治疗有着不容忽视的负面影响。因此,呼吁改进医保报销政策、推进TKI药品降价以及发展有确切临床疗效和安全性的国产TKI仿制药,这些将有望使更多CML患者获得长期、可负担起的TKI治疗。

本研究有以下缺陷:①问卷的收集方式使得调研覆盖范围受限,偏远地区或无法上网的患者被排除在调查之外;②考虑到隐私安全,调查者及其家

庭的年收入信息并没有被列入收集范围,而这些因素与TKI的选择以及治疗中的最大障碍密切相关;③受访者对疾病和治疗信息的回忆可能不精确;④考虑到部分患者可能无法读懂检验报告,细胞遗传学和分子学反应仅使用“染色体和基因阴性或阳性”来评估;⑤来自不同实验室、采用不同方法的检测报告也存在差异(例如染色体核型分析采用显带法还是荧光原位杂交技术、PCR检测采用定性还是实时定量、实时定量PCR检测的敏感性的如何、是否采用国际标准化报告等),可能导致对TKI治疗反应的评估不准确;⑥绝大多数受访者均为初诊时处于慢性期,因此,没有足够数据用以分析进展期和慢性期患者TKI治疗模式有何不同。

总之,此项调研从患者角度呈现了中国CML患者TKI治疗的现状。目前,伊马替尼是绝大多数CML患者服用的TKI药物,大部分患者治疗结果满意,但经济负担是他们治疗中的最大障碍。呼吁减轻CML患者经济压力,以保证患者得以接受并持续获益于长期的TKI治疗。

#### 参考文献

- [1] O'Brien S, Berman E, Borghaei H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(9):984-1023.
- [2] 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.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- [4] 杨崇礼, 张晓波. 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.
- [5] 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.
- [6] Kalmanti L, Saussele S, Lausker 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国15家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11):721-725. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.11.001.
- [10] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. Blood, 2015, 125(18):2771-2778. doi: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [11] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study [J]. Leukemia, 2013, 27(1):107-112. doi: 10.1038/leu.2012.181.
- [12] Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase [J]. Leukemia, 2012, 26(5):959-962. doi: 10.1038/leu.2011.355.
- [13] Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase [J]. Leukemia, 2008, 22(12):2176-2183. doi: 10.1038/leu.2008.221.
- [14] Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML [J]. Blood, 2013, 121(19):3818-3824. doi: 10.1182/blood-2012-10-462291.
- [15] Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(11):2138-2146. doi: 10.1200/JCO.2003.12.154.
- [16] Aziz Z, Iqbal J, Aaqib M, et al. Assessment of quality of life with imatinib mesylate as first-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(6):1017-1023. doi: 10.3109/10428194.2011.560310.
- [17] 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.
- [18] Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts [J]. Blood, 2013, 121(22):4439-4442. doi: 10.1182/blood-2013-03-490003.
- [19] Kodama Y, Morozumi R, Matsumura T, et al. Increased financial burden among patients with chronic myelogenous leukaemia receiving imatinib in Japan: a retrospective survey [J]. BMC Cancer, 2012, 12:152. doi: 10.1186/1471-2407-12-152.
- [20] Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(4):306-311. doi: 10.1200/JCO.2013.52.9123.
- [21] 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.

(收稿日期:2016-01-17)

(本文编辑:刘爽)