

# 国产与原研伊马替尼治疗初诊慢性期慢性髓性白血病的疗效和安全性比较

## ——多中心回顾性临床研究

江浩 植立婷 侯明 王建祥 吴德沛 黄晓军

**【摘要】** 目的 评估国产伊马替尼(格尼可)与原研伊马替尼(格列卫)治疗初诊慢性期慢性髓性白血病(CML-CP)的疗效和安全性。方法 回顾性分析2013年6月至2016年3月期间诊断的323例 $\geq 18$ 岁初诊CML-CP患者的临床资料,格列卫组205例,格尼可组118例,起始剂量均为400 mg/d。两组患者基线情况差异无统计学意义。比较两组间细胞遗传学疗效、分子学疗效、不良反应发生率及生存的差异。结果 ①格列卫组与格尼可组中位治疗时间分别为13(0.5~36)个月和11(1~31)个月。②格列卫、格尼可组完全血液学反应率差异无统计学意义[98.0%(201/205)对97.5%(115/118), $\chi^2=0.123$ , $P=0.725$ ]。③格列卫、格尼可组3、6、12个月主要细胞遗传学反应率分别为(59.7 $\pm$ 3.5)%对(59.1 $\pm$ 4.7)%、(79.8 $\pm$ 3.1)%对(80.3 $\pm$ 4.1)%、(89.2 $\pm$ 2.6)%对(87.1 $\pm$ 4.3)%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.084$ , $P=0.772$ );格列卫、格尼可组3、6、12个月完全细胞遗传学反应率分别为(32.9 $\pm$ 3.4)%对(35.2 $\pm$ 4.5)%、(58.3 $\pm$ 3.7)%对(64.8 $\pm$ 4.8)%、(87.4 $\pm$ 3.0)%对(87.3 $\pm$ 4.7)%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.660$ , $P=0.417$ )。④格列卫、格尼可组伊马替尼治疗后6、12个月主要分子学反应率分别为(24.9 $\pm$ 3.3)%对(16.3 $\pm$ 4.0)%、(57.0 $\pm$ 4.1)%对(55.3 $\pm$ 7.7)%,差异无统计学意义( $\chi^2=1.617$ , $P=0.204$ );格列卫、格尼可组12个月分子学反应MR4.5差异无统计学意义[(14.9 $\pm$ 3.2)%对(8.1 $\pm$ 2.1)%, $\chi^2=3.628$ , $P=0.057$ ]。⑤中位随访12个月时,格列卫、格尼可组的无进展生存率差异无统计学意义[(96.6 $\pm$ 1.4)%对(93.3 $\pm$ 2.5)%, $\chi^2=2.293$ , $P=0.130$ ],无事件生存率差异亦无统计学意义[(95.6 $\pm$ 1.5)%对(93.3 $\pm$ 2.4)%, $\chi^2=2.124$ , $P=0.145$ ]。⑥格尼可组患者耐受性良好,其不良反应与格列卫组比较差异无统计学意义。结论 国产伊马替尼格尼可与原研伊马替尼格列卫治疗CML-CP的疗效及安全性无明显差异。

**【关键词】** 白血病,髓样,慢性;伊马替尼;生物仿制药;治疗结果;药物毒性

### Comparison of generic and original imatinib in the treatment of newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a multicenter retrospective clinical study

Jiang Hao<sup>1</sup>, Zhi Liting, Hou Ming, Wang Jianxiang, Wu Depei<sup>2</sup>, Huang Xiaojun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The Institute of Hematology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China. <sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: xjhrm@medmail.com.cn; Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of generic imatinib (Genike, Chiatianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.) and imatinib (Glevec, Novartis, Switzerland) in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). **Methods** A retrospective study of 323 CML-CP patients (205 in Glivec treatment group and 118 in Genike group) who were  $\geq 18$  years old receiving imatinib monotherapy over the period of June 2013 to March 2016 was done to compare the differences of cytogenetics, molecular curative effect, survival, and adverse reactions between the two groups. The beginning dosage of imatinib was 400mg per day. There was no statistically difference between

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.003

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(江浩、黄晓军);苏州大学附属第一医院(植立婷、吴德沛);山东大学齐鲁医院(侯明);中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(王建祥)

通信作者:黄晓军,Email: xjhrm@medmail.com.cn;吴德沛,Email: wudepei@medmail.com.cn

the two groups of patients on baseline. **Results** ①The median duration of imatinib treatment was 13(0.5–36) months in Gleevec group and 11(1–31) months in Genike group. ②The rate of complete hematological remission (CHR) had no statistically difference between Gleevec and Genike treatment groups [98% (201/205) vs 97.5% (115/118),  $\chi^2=0.123$ ,  $P=0.725$ ]. ③Cumulative rates of major cytogenetic responses (MCyR) at 3, 6 and 12 months after imatinib treatment in Gleevec and Genike groups were (59.7±3.5)% vs (79.8±3.1)%, (89.2±2.6)% vs (59.1±4.7)%, (80.3±4.1)% vs (87.1±4.3)%, respectively, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.084$ ,  $P=0.772$ ). Cumulative rates of complete cytogenetic response (CCyR) at 3, 6 and 12 months after imatinib treatment in Gleevec and Genike groups were (32.9±3.4)% vs (58.3±3.7)%, (87.4±3.0)% vs (35.2±4.5)%, (64.8±4.8)% vs (87.3±4.7)%, respectively, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.660$ ,  $P=0.417$ ). ④Cumulative rates of major molecular responses at 6, 12 months after imatinib treatment in Gleevec and Genike groups were (24.9±3.3)% vs (57.0±4.1)%, (16.3±4.0)% vs (55.3±7.7)%, respectively, there was no statistical significance ( $\chi^2=1.617$ ,  $P=0.204$ ). Cumulative rates of molecular response 4.5 (MR4.5) at 12 months after imatinib treatment in Gleevec and Genike groups were (14.9±3.2)% vs (8.1±2.1)% ( $\chi^2=3.628$ ,  $P=0.057$ ), respectively. ⑤At a median follow-up of 12 months, the difference of progression-free survival (PFS) in Gleevec and Genike groups had no statistical significance [(96.6±1.4)% vs (93.3±2.5)%,  $\chi^2=2.293$ ,  $P=0.130$ ]. The difference of event-free survival (EFS) had no statistical significance, either [(95.6±1.5)% vs (93.3±2.4)%,  $\chi^2=2.124$ ,  $P=0.145$ ]. ⑥Genike was well tolerated in patients with CML-CP and had no statistically significant difference in adverse events compared with Gleevec group. **Conclusion** There were no statistically significant differences in efficacy and safety between Gleevec and Genike treatment in newly diagnosed patients with CML-CP.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic; Imatinib; Biosimilar pharmaceuticals; Treatment outcome; Drug toxicity

伊马替尼作为第一代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 大大改善了慢性髓性白血病 (CML) 的疗效和生存, 是 CML 患者的一线治疗选择。原研伊马替尼 (瑞士诺华制药有限公司产品, 商品名格列卫) 治疗慢性期 CML (CML-CP) 患者预期 8 年总生存 (OS) 率为 85%, 无事件生存 (EFS) 率为 81%, 如果只考虑 CML 相关死亡, 其预期 8 年 OS 率达 93%<sup>[1]</sup>。但格列卫价格昂贵限制了其临床应用。尽管有慈善援助计划 GIPAP 资助, 上海地区仅有 41.9% 的 CML 患者能够接受格列卫治疗<sup>[2]</sup>。2013 年 6 月, 正大天晴药业集团股份有限公司生产的国产伊马替尼 (商品名格尼可) 由中国食品药品监督管理局 (CFDA) 批准上市。我们基于中国 CML 联盟数据, 对格尼可与格列卫治疗 CML-CP 患者的疗效及安全性进行了多中心回顾性比较研究。

### 病例与方法

1. 病例: 本研究病例资料来自于中国 CML 联盟 4 家医院: 北京大学人民医院, 苏州大学附属第一医院, 山东大学齐鲁医院, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院。入选标准: 2013 年 6 月至 2016 年 3 月期间按 2008 版 WHO 诊断标准诊断的 ≥18 岁初发 CML-CP 患者, 在初次诊断后 6 个月内接受标准剂量伊马替尼 (格列卫或格尼

可), 应用格列卫或格尼可前未用过其他 TKI, 可有羟基脲治疗史。共纳入符合入选标准的初诊 CML-CP 患者 323 例 (格列卫组 205 例, 格尼可组 118 例)。所有患者伊马替尼疗程均 ≥3 个月。

2. 方法: 格列卫和格尼可组伊马替尼起始剂量均为 400 mg/d。骨髓染色体核型分析采用 G 显带技术。BCR-ABL 转录本水平采用实时定量 PCR 法检测。根据患者不良反应调整剂量<sup>[1]</sup>。格列卫组伊马替尼平均剂量为 396.9 mg/d, 格尼可组为 395.1 mg/d。

3. 疗效评估及标准: 按欧洲白血病网 (ELN) 2013 年 CML-CP 疗效标准<sup>[3]</sup>评估疗效: ①完全血液学反应 (CHR)。②细胞遗传学疗效: 分为完全细胞遗传学反应 (CCyR) 和主要细胞遗传学反应 (MCyR)。③分子学疗效: 分为主要分子学反应 (MMR, BCR-ABL 转录本比基线下降 3 个对数级) 和分子学反应 MR4.5 (BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 0.003 2%, ABL 转录本 > 32 000)。④疾病进展: 进展到加速期 (AP)、急变期 (BC) 或死亡。

4. 安全性评估: 按 NCI/NIH 3.0 版毒性分级标准进行分级。

5. 随访: 治疗初期每 2 周复查 1 次血常规, 达稳定的 CHR 后每个月复查 1 次血常规, 每 2 周复查 1 次血液生化指标; 随访 3 个月后, 每 3 个月复查 1 次

血常规及生化指标。患者基线及治疗后3、6、12个月评估骨髓细胞形态学、染色体、骨髓BCR-ABL转录本水平。获得CCyR的患者,每3~6个月检测1次外周血BCR-ABL转录本水平。随访截止日期为2016年6月30日。中位随访期12.0(0.5~36.0)个月。无进展生存(PFS)时间定义为自患者接受治疗至进展至AP或BC或任何原因导致的死亡。EFS时间定义为患者接受治疗至发生任何以下事件:进展至AP或BC、任何原因导致的死亡及ELN2013定义的任何一种治疗失败<sup>[3]</sup>。

6. 统计学处理:应用SPSS13.0软件进行数据分析。两组基线连续变量的比较采用2个独立变量的非参数秩和检验;两组分类变量的比较采用卡方检验;两组间细胞遗传学及分子学累积反应率比较采用Kaplan-Meier生存分析。OS及EFS采用Kaplan-Meier生存分析。

## 结 果

### 一、临床特征

两组CML-CP患者基线指标(性别、年龄、伊马替尼治疗前病程、发病时Sokal评分、发病时血常规及骨髓原始细胞比例等)差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。格尼可组伊马替尼应用时间短于格列卫组[11(3~31)个月对13(0.5~36)个月, $P<0.001$ ]。

### 二、两组疗效比较

1. 血液学反应:格列卫、格尼可组CHR率差异无统计学意义[98.0%(201/205)对97.5%(115/118), $\chi^2=0.123, P=0.725$ ]。

2. 细胞遗传学反应:格列卫组与格尼可组3、6、12个月MCyR率分别为(59.7±3.5)%对(59.1±4.7)%、(79.8±3.1)%对(80.3±4.1)%、(89.2±2.6)%对(87.1±4.3)% ,差异无统计学意义( $\chi^2=0.084, P=0.772$ )(图1A)。格列卫组与格尼可组3、6、12个月CCyR率分别为(32.9±3.4)%对(35.2±4.5)%、(58.3±3.7)%对(64.8±4.8)%、(87.4±3.0)%对(87.3±4.7)% ,差异无统计学意义( $\chi^2=0.660, P=0.417$ )(图1B)。

3. 分子学反应:格列卫、格尼可组伊马替尼治疗后6、12个月MMR分别为(24.9±3.3)%对(16.3±4.0)%、(57.0±4.1)%对(55.3±7.7)% ,差异无统计学意义( $\chi^2=1.617, P=0.204$ )(图2A)。格列卫、格尼可组12个月分子学反应MR4.5率分别为(14.9±3.2)%、(8.1±2.1)% ,差异无统计学意义( $\chi^2=3.628, P=0.057$ )(图2B)。格列卫、格尼可组治疗3个月时获得分子学疗效的患者分别为175、95例,两组BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%的患者分别为125例(71.4%)、61例(64.2%)。

4. 疾病进展与生存:中位随访12个月时,格列卫、格尼可组的PFS率差异无统计学意义[(96.6±1.4)%对(93.3±2.5)% , $\chi^2=2.293, P=0.130$ ] ,EFS率差异亦无统计学意义[(95.6±1.5)%对(93.3±2.4)% , $\chi^2=2.124, P=0.145$ ] ,见图3。随访时间内,按

表1 格列卫与格尼可治疗慢性期慢性髓性白血病患者基线一般资料

特征	格列卫组(205例)	格尼可组(118例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	42(18~87)	47(18~80)	-1.307( <i>t</i> 值)	0.192
男性[例(%)]	142(69.2)	72(61.0)	2.281( $\chi^2$ 值)	0.131
TKI治疗前病程[月, M(范围)]	0.5(0~6)	0.5(0~7)	-0.710( <i>z</i> 值)	0.478
Sokal评分[例(%)]			2.086( $\chi^2$ 值)	0.723
低危	92(44.9)	50(42.4)		
中危	65(31.7)	32(27.1)		
高危	33(16.1)	25(21.2)		
数据缺失	15(7.3)	11(9.3)		
诊断时血常规 <sup>a</sup>				
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	175(11~649)	106(16~605)	-1.459( <i>z</i> 值)	0.145
HGB[g/L, M(范围)]	137(62~182)	127(62~170)	-1.049( <i>z</i> 值)	0.294
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	357(59~1761)	349(60~2 284)	-0.576( <i>z</i> 值)	0.565
骨髓原始细胞比例[M(范围)]	0(0~0.100)	0(0~0.090)	-0.792( <i>z</i> 值)	0.427

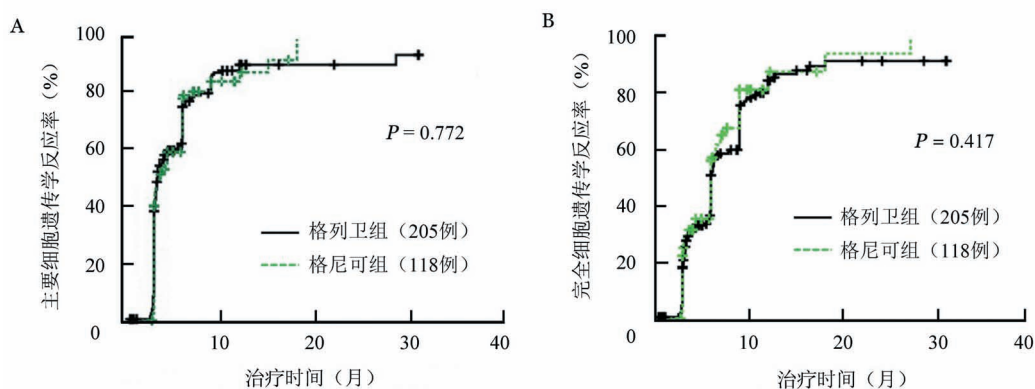
注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂。\*格列卫组、格尼可组有诊断时血常规资料的患者分别为174、99例

ELN2013年CML-CP疗效标准<sup>[3]</sup>,格列卫组15例(7.3%)、格尼可组10例(8.4%)患者发生耐药,差异无统计学意义( $\chi^2=0.139, P=0.829$ );疗效警告患者例数:格列卫组27例(13.1%),格尼可组10例(8.4%),差异无统计学意义( $\chi^2=1.695, P=0.276$ )。格列卫及格尼可组各死亡1例,其中1例治疗后4个月进展为急变死亡,另1例服用格尼可10个月未获细胞遗传学反应,改用达沙替尼后获CCyR,15个月后继发T淋巴母细胞淋巴瘤死亡。

### 三、不良反应

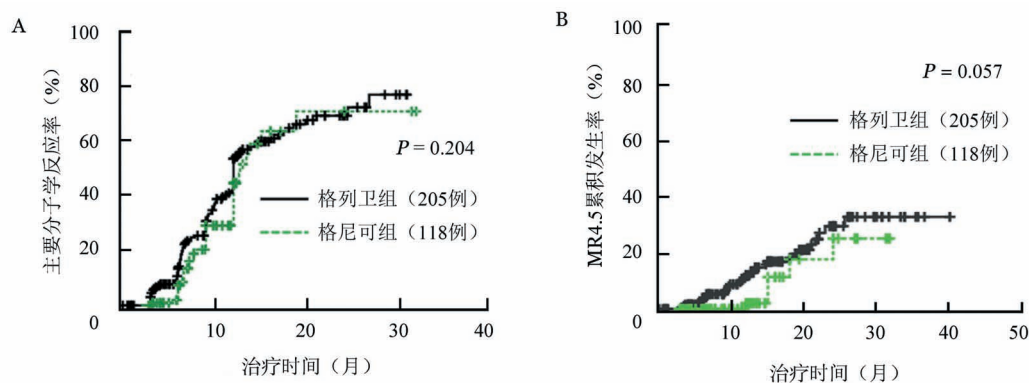
格列卫组与格尼可组可评价不良反应的患者分别为134、86例。

1. 非血液学不良反应:3/4级非血液学不良反应仅为皮疹,格列卫组5例(3.7%)、格尼可组3例(3.5%),差异无统计学意义( $\chi^2=0.230, P=0.750$ )。8例患者均因皮疹不耐受而中断伊马替尼治疗,格列卫组中位伊马替尼疗程为4.2(1.2~6.0)个月,格尼可组为3(2.8~8.0)个月。其他非血液学不良反应发生



A:主要细胞遗传学反应;B:完全细胞遗传学反应

图1 格列卫与格尼可治疗慢性期慢性髓性白血病患者的累积细胞遗传学反应



A:主要分子学反应;B:分子学反应MR4.5

图2 格列卫与格尼可治疗慢性期慢性髓性白血病患者的累积分子学疗效比较

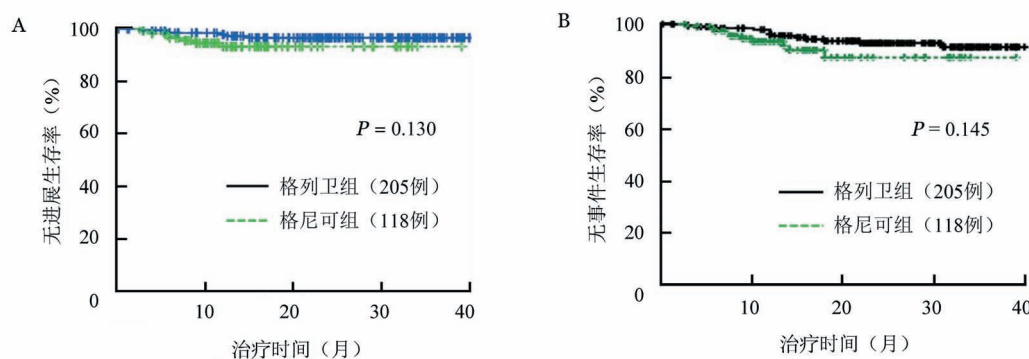


图3 中位随访12个月时格列卫、格尼可组无进展生存率(A)和无事件生存率(B)比较

率两组间差异无统计学意义。详见表 2。

2. 血液学不良反应: 格列卫、格尼可组 3/4 级中性粒细胞减少的发生率分别为 10.4% (14/134)、14.0% (12/86), 3/4 级贫血发生率分别为 9.7% (13/134)、11.6% (10/86), 3/4 级血小板减少的发生率分别为 10.4% (14/134)、8.1% (7/86), 两组间差异均无统计学意义。格列卫组 2 例、格尼可组 1 例患者因血液学不良反应而换用其他 TKI, 伊马替尼疗程分别为 11、8 个月。详见表 2。

### 讨 论

TKI 治疗 CML 是肿瘤分子靶向治疗的典范。原研伊马替尼治疗初诊 CML-CP 获得了卓越的长期疗效, CML 的 NCCN 治疗指南也因此而改变。尽管二代 TKI 尼洛替尼及达沙替尼早已成为 CML-CP 的一线治疗选择, 伊马替尼以其卓越疗效及良好的耐受性仍是一线治疗首选的 TKI 之一<sup>[4-6]</sup>。

IRIS 研究 5 年数据显示, 接受格列卫一线治疗的 553 例 CML-CP 患者 12 个月累积 MCyR、CCyR 分别为 85%、69%, 6 年累积最佳 MCyR、CCyR 分别为 89%、83%<sup>[7]</sup>。ENESTnd 研究<sup>[8]</sup>主要比较了尼洛替尼与伊马替尼的分子学疗效, 对照组 264 例初治 CML-CP 患者接受了标准剂量的原研伊马替尼, 67% 的患者 3 个月时 BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 10%, 12 个月 MMR 比例为 27%。在达沙替尼与伊马替尼一线治疗初诊 CML-CP 的随机对照研究 (DASASION) 中, 260 例接受伊马替尼治疗的患者 3 个月 BCR-

ABL<sup>IS</sup> ≤ 10% 的比例为 64%<sup>[9-10]</sup>。

格列卫一线治疗中国人群初发 CML-CP 也获得了卓越的疗效。2011 年北京大学血液病研究所报道 73 例初诊 CML-CP 患者, 接受格列卫作为一线治疗, 6、12 个月累积 CCyR 率分别为 75% 及 89%, 12 个月 MMR 率为 48%, 中位随访 40 个月的 PFS 率为 98%<sup>[11]</sup>。周励等<sup>[12]</sup>报告了达沙替尼与格列卫治疗初发 CML-CP 的多中心随机临床研究结果, 19 例应用格列卫治疗, 中位随访 38 个月, 12、36 个月累积 CCyR 分别为 68%、89%, 18 个月累积 MMR 为 76%。多项研究显示, 伊马替尼一线治疗初发中国 CML-CP 患者, 12 个月累积 CCyR 率及 MMR 率均高于欧美患者<sup>[11-13]</sup>。

2013 年 6 月, 国产仿制伊马替尼格尼可上市, 给中国 CML 患者接受 TKI 治疗提供了更多选择。本研究首次回顾性比较了格尼可与格列卫治疗初发 CML-CP 患者的有效性和安全性。两组患者基线资料比较差异无统计学意义。由于格尼可上市时间较短以及各中心临床应用比较谨慎, 故格尼可组病例数少于格列卫组, 中位治疗时间亦较短, 但两组疗效比较差异仍无统计学意义。

近年研究显示, 早期分子学反应 (3 个月及 6 个月) 不仅与更高的生存率有关, 也与后期取得更深的分子学反应 (如 MMR、MR4.5) 有关<sup>[9, 14]</sup>。本研究中, 格列卫组与格尼可组伊马替尼治疗后 3 个月时 BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 10% 的比例分别为 71.4%、64.2%, 与 ENESTnd (67%)<sup>[8]</sup> 及 DASASION (69%)<sup>[9-10]</sup> 研究结

表 2 格尼可与格列卫治疗慢性期慢性髓性白血病患者的不良反应比较 [例 (%) ]

不良反应	格列卫组 (134 例)		格尼可组 (86 例)		χ <sup>2</sup> 值	P 值
	所有级别	3/4 级	所有级别	3/4 级		
非血液学不良反应						
皮疹	35 (26.1)	5 (3.7)	20 (23.3)	3 (3.5)	0.230	0.750
乏力	15 (11.2)	0 (0)	10 (11.6)	0 (0)	0.010	1.000
恶心	30 (22.4)	0 (0)	23 (26.7)	0 (0)	0.539	0.519
腹泻	17 (12.7)	0 (0)	9 (10.5)	0 (0)	0.251	0.674
骨关节痛	26 (19.4)	0 (0)	15 (17.4)	0 (0)	0.134	0.859
肌肉痉挛	12 (9.0)	0 (0)	6 (7.0)	0 (0)	0.278	0.802
水肿	91 (67.9)	0 (0)	52 (60.5)	0 (0)	1.269	0.311
ALT/AST 升高	4 (3.0)	0 (0)	3 (3.5)	0 (0)	0.043	1.000
血液学不良反应						
中性粒细胞减少	53 (39.6)	14 (10.4)	30 (34.9)	12 (14.0)	0.488	0.569
贫血	50 (37.3)	13 (9.7)	31 (36.0)	10 (11.6)	0.036	0.887
血小板减少	53 (39.6)	14 (10.4)	35 (40.7)	7 (8.1)	0.029	0.889

果一致。本研究格列卫组与格尼可组12个月分子学反应MR4.5分别为(14.9±3.2)%、(8.1±2.1)%,差异无统计学意义( $P=0.057$ )。格列卫与格尼可两组PFS、EFS比较差异也无统计学意义,与格列卫的既往报道基本一致。

两组间非血液学不良反应中,3/4级不良反应仅为皮疹,两组3/4级皮疹分别占5.2%(格列卫组)及3.5%(格尼可组)。其他不良反应两组间差异无统计学意义。

总之,本回顾性研究基于中国CML联盟的多中心数据,证实了国产伊马替尼格尼可治疗初治CML-CP患者的疗效及安全性与格列卫比较差异无统计学意义,为格尼可在临床广泛应用提供了临床数据支持。

### 参考文献

- [1] Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [J]. *Blood*, 2009, 114 (22):1126.
- [2] Wang AH, Wang YY, Yao Y, et al. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:20. DOI: 10.1186/1756-9966-29-20.
- [3] 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.
- [4] Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(15):1451-1464. DOI: 10.1056/NEJMra020777.
- [5] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2005, 105(7):2640-2653. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3097.
- [6] 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.
- [7] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (23):2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.
- [8] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib [J]. *Blood*, 2014, 123 (9):1353-1360. DOI: 10.1182/blood-2013-06-510396.
- [9] Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2014, 123 (4):494-500. DOI: 10.1182/blood-2013-06-511592.
- [10] 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*, 2014, 124(21):152.
- [11] Jiang H, Chen SS, Jiang B, et al. Seven-year response to Imatinib as initial treatment versus re-treatment in Chinese patients with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90 (1):41-46. DOI: 10.1007/s00277-010-1031-0.
- [12] 周励, 王建祥, 黄晓军, 等. 达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (2): 93-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.002.
- [13] 王国蓉, 赵耀中, 钱林生, 等. 伊马替尼治疗95例慢性粒细胞白血病的远期疗效及其影响因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29 (1): 18-22. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.01.005.
- [14] Kim DD, Hamad N, Lee HG, et al. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89 (6):626-632. DOI: 10.1002/ajh.23707.

(收稿日期:2016-12-15)

(本文编辑:徐茂强)