

真实世界中单中心慢性髓性白血病患者停药状况分析

于露 秦亚臻 江倩

【摘要】 **目的** 探讨真实世界中慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)停药状况,分析停药原因及相关因素,以及目前中国CML患者追求无治疗缓解(TFR)的可能性。**方法** 回顾性分析2013年1月至2016年8月在北京大学人民医院就诊的非临床试验的CML-CP患者病例资料。**结果** 共收集662例服用TKI的CML-CP患者的临床资料,TKI治疗后中位随访时间为26(3~187)个月,187例(28.2%)患者曾中断TKI治疗 ≥ 2 周,原因包括:血液学不良反应108例(57.8%)、非血液学不良反应57例(30.4%)、经济困难47例(25.1%)和其他13例(7.0%)。多因素分析显示,女性、年龄 ≥ 40 岁、无共存疾病、诊断距TKI治疗间隔 ≥ 6 个月、曾更换TKI和来自外院与因血液学不良反应停药显著相关;女性和来自外院与因非血液学不良反应停药显著相关;曾更换TKI、目前服用仿制品和来自外院与因经济困难而停药显著相关。因血液学、非血液学不良反应和经济困难停药的患者完全细胞遗传学反应率显著低于未停药患者(P 值分别为 < 0.001 、 0.025 、 < 0.001),因血液学不良反应和经济困难停药的患者完全分子学反应(CMR)率显著低于未停药患者(P 值均 < 0.001)。因血液学不良反应和经济困难停药的患者4年无疾病进展生存率显著低于未停药患者(P 值分别为 < 0.001 、 0.023)。7例持续获得CMR后停药的患者中,5例在停药后3(2~32)个月BCR-ABL融合基因转阳。来自外院的39例持续为BCR-ABL阴性的患者中,21例(53.8%)北京大学人民医院检测BCR-ABL为阳性。**结论** 真实世界中,TKI治疗中停药的原因半数为TKI相关血液学不良反应,因非血液学不良反应和经济困难停药者各约占1/4。因血液学不良反应和经济困难停药与不良的治疗结果相关。中国CML患者的治疗现状,距离停药标准尚有很大差距。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 酪氨酸激酶抑制剂; 服药依从性; 无治疗缓解

基金项目:国家自然科学基金(81370637)

Analysis on tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia in the real world: experience from single center Yu Lu, Qin Yazhen, Jiang Qian. 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】 Objective To explore status of tyrosine kinase inhibitor (TKI) discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase (CP) in the real world, to analyze causes, factors and outcomes associated with TKI discontinuation and the possibility of pursuit treatment-free remission (TFR) in China. **Methods** From January 2013 to August 2016, data of CML-CP patients in Peking University People's Hospital which were not enrolled in clinical trials were retrospectively collected and analyzed. **Results** Data of 662 CML-CP patients were collected. With a median follow-up after TKI-therapy of 26 months (range, 3-187 months), 187 patients (28.2%) experienced TKI cessation of at least 2 weeks. Causes of TKI discontinuation included hematologic adverse events 57.8% ($n = 108$), non-hematologic adverse events 30.4% ($n = 57$), financial burden 25.1% ($n = 47$), and others 7.0% ($n = 13$). Multivariate analyses showed female, ≥ 40 years, no co-morbidity, and interval from diagnosis to TKI initiation ≥ 6 months, TKI switch and patients from other hospitals were factors associated with TKI discontinuation because of hematologic adverse effects. Female and patients from other hospitals were

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.005

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

factors associated with TKI discontinuation because of non-hematologic adverse effect. TKI switch, generic TKI used and patients from other hospitals were factors associated with TKI discontinuation because of financial toxicity. Patients TKI discontinuation because of hematologic, non-hematologic or financial toxicity achieved a lower complete cytogenetic response or complete molecular response (CMR) than those with uninterrupted TKI-therapy. Patients with TKI discontinuation because of hematologic or financial toxicity had a shorter progression-free survival than those with uninterrupted TKI-therapy. 5 of 7 patients who obtained sustained CMR and discontinued TKI-therapy experienced disease recurrence with a median duration of 3 months (range, 2–32 months). In 39 patients from other hospitals who aimed to confirm their optimal response of sustained CMR in Peking University People's Hospital, 21 (53.8%) were BCR-ABL positive. **Conclusion** In the real world in China, half of CML-CP patients who discontinued TKI-therapy were incurred to TKI-related hematologic adverse effect, and both a quarter of them, TKI-related non-hematologic toxicities and financial toxicity, respectively. Discontinued TKI-therapy due to hematologic adverse events or financial toxicity was associated with lower TKI-therapy response rates. Nowadays, based on the Chinese situation, it is too early to talk about TFR.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Tyrosine kinase inhibitor; Medication adherence; Treatment-free remission

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

长期、持续应用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者治疗成功的重要保障。但在临床实践中,部分患者会因为各种原因中断或终止服用TKI。停药分为主动停药和被动停药,前者属追求无治疗缓解(TFR),是目前发达国家CML专家研究的热点^[1-4],后者的原因主要包括药物不良反应、经济负担、意外妊娠或共存疾病等。目前国外关于真实世界中CML患者停药的研究并不多见,中国尚无相关报道。

北京大学人民医院通过与澳大利亚阿德莱德实验室进行标本互换,于2012年10月获得了实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)法检测BCR-ABL mRNA水平国际标准化(IS)转换因子(CF)^[5]。之后几年中,随着北京大学人民医院牵头启动的国内白血病分子学检测领域首个多中心标准化项目——“中国CML患者定量PCR检测合作项目”的推广,国内数十家检测中心通过与北京大学人民医院样本交换陆续获得了CF,推动了中国CML疾病管理水平的提高^[5-7]。在TKI治疗的真实世界中,中国CML患者的停药状况如何、是否具有追求TFR的条件,尚无相关报道。本研究我们回顾性分析3年来在我院门诊就诊的CML患者TKI治疗中的停药原因,探讨影响停药的相关因素和停药对临床结果的影响,以及目前中国CML患者追求TFR的可能性。

对象与方法

1. 研究设计及研究人群:本研究为回顾性研究,收集2013年1月至2016年8月在北京大学人民医院江倩大夫门诊就诊治疗并随访、未参与任何临

床试验、具有完整病例记录、TKI治疗时间>3个月的CML-CP患者信息,包括人口学特征、疾病分期、共存疾病、合并用药、TKI用药和转换过程、本院或外院细胞遗传学(显带法或原位杂交法)和(或)分子学(RQ-PCR法检测,BCR-ABL水平以IS或非IS表示)检查报告等。本研究主要关注患者的就诊目的和停用TKI(持续停药时间 ≥ 2 周)状况,分析患者人口学、疾病和治疗相关特征与停药状况和临床结果的关系,探讨希望停药患者是否具有追求TFR的可能。

2. 评估指标:停药定义为由于各种原因、主动或被动中断TKI治疗 ≥ 2 周。停药所致的临床结果评估指标^[8-10]包括:①完全细胞遗传学反应(CCyR):采用显带法检测骨髓标本Ph染色体,Ph⁺细胞为0。②完全分子学反应(CMR):RQ-PCR法检测BCR-ABL基因敏感度 $\geq MR4.5$ 时未检测到BCR-ABL转录本,方法参见文献[11]。③疾病进展:由CP进展至加速期(AP)或急变期(BP),采用无疾病进展生存(PFS)进行评估。④生存:因任意原因死亡,以总生存(OS)期评估。

3. 统计学处理:患者人口学及疾病特征采用描述性统计分析,组间比较采用Pearson卡方检验、Mann-Whitney *U*和Wilcoxon检验。停药的相关因素分析中,单因素分析 $P < 0.2$ 的变量代入二元Logistic回归模型进行多因素分析。因各种原因停药所致的后果中,CCyR及CMR采用Pearson卡方检验,PFS采用Kaplan-Meier生存曲线进行描述并采用Log-rank检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 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

一、患者来源、就诊目的和特征

共收集来自30个省、直辖市和自治区服用TKI的662例CML-CP患者,其中336例(50.8%)为在我院初诊并常规复诊随访的患者,326例(49.2%)为于外院首诊并进行了一段时间TKI治疗的患者。来自外院的患者中,242例(74.2%)是因治疗结果不满意(疾病或药物不良反应控制不佳)来我院咨询或寻求新的治疗方案,84例(25.8%)为外院治疗结果好[如持续获得CCyR、主要分子学反应(MMR)或CMR \geq 1年等],希望确认治疗反应并询问能否停药,即追求TFR的。

662例患者中,407例(61.5%)为男性,中位年龄为42(5~88)岁,169例(25.5%)伴有共存疾病,561例(84.7%)在诊断6个月内开始服用TKI,536例(81.5%)目前服用伊马替尼,TKI治疗后中位随访时间为26(3~187)个月,平均随访时间36个月。

二、停药比例和原因

475例(71.8%)患者几乎从未间断用药(从未停药或停药 $<$ 2周),187例(28.2%)曾中断治疗持续 \geq 2周,其中,138例(73.8%)、23例(12.3%)和26例(13.9%)分别在服用伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼期间停药。

187例患者停药原因包括:血液学不良反应108例(57.8%)、非血液学不良反应57例(30.4%)、经济困难47例(25.1%),其他原因13例(7.0%),包括7例获得CMR(5例妊娠、2例为治疗共存疾病)、2例购药不方便、2例因个人生活和工作受影响,另有2例原因不明。其中,35例(18.7%)曾因 \geq 2种原因停药。

三、影响停药的因素分析

针对最多见的停药原因:血液学不良反应、非血液学不良反应和经济困难,我们分析了患者人口学、疾病和治疗相关特征,以及患者来源与未停药患者的差异。单因素分析结果见表1。多因素分析显示,女性、年龄 \geq 40岁、无共存疾病、诊断距治疗间隔 \geq 6个月、曾改换TKI和来自外院与因血液学不良反应停药显著相关;女性和来自外院与因非血液学不良反应停药显著相关;曾更换TKI、目前服用仿制品和来自外院与因经济困难而停药显著相关(表2)。

四、停药后转归

1. 恢复用药情况:187例因各种原因停药的患

者中,183例(97.9%)在中位时间1(0.5~50)个月重新恢复TKI治疗,其中122例(65.2%)因不良反应得到控制恢复用药,10例(5.3%)因疗效丧失/疾病进展恢复用药,4例(2.1%)截至本研究末次随访时间仍未恢复服药。

2. 治疗反应和疾病进展:全部患者在TKI开始后中位随访26(3~187)个月,平均随访时间36个月,经我院检查,477例(72.6%)患者获得CCyR,161例(24.5%)获得CMR。共44例(6.6%)患者出现疾病进展,仅1例(0.2%)在服药24个月时因心血管事件死亡。4年PFS率为92.4%,4年OS率为99.7%。

因血液学、非血液学不良反应和经济困难停药患者的CCyR率(46.3%、63.2%和42.6%)显著低于未停药患者(78.5%, P 值分别为 $<$ 0.001、0.025、 $<$ 0.001)。因血液学不良反应和因经济困难停药患者的CMR率(6.5%和2.1%)显著低于未停药患者(28.4%, P 值均 $<$ 0.001),而因非血液学不良反应停药的患者(19.3%)与未停药患者比较CMR率差异无统计学意义($P=0.330$)。4年PFS率在因血液学不良反应停药(79.5%)和因经济困难停药(83.4%)的患者中显著低于未停药患者(94.6%, $P<$ 0.001和 $P=0.023$),而因非血液学不良反应(88.4%)停药的患者与未停药患者相比差异无统计学意义($P=0.896$)(图1)。因死亡患者例数过少,故未比较OS的差异。

3. 获得CMR患者的停药结果:7例初诊并始终在我院治疗的女性患者,在伊马替尼中位治疗4(3~8)年、达CMR后2(2~4)年,1例因计划妊娠、4例因已经妊娠、2例为治疗共存疾病(乳腺癌和结肠癌各1例)而停药。5例计划妊娠或已经妊娠的患者均在中位停药后3(2~32)个月时BCR-ABL转为阳性,4例妊娠患者在生产前均已丧失MMR,产后恢复服用伊马替尼,1例在5个月后BCR-ABL转为阴性,2例在3个月后重获MMR,1例尚未评估。1例计划妊娠患者已停药3年余,BCR-ABL水平波动于0.1%~1%。2例合并实体瘤的患者停药TKI后接受了化疗,因恐惧CML复发,分别在停药3和10个月时恢复伊马替尼治疗,当时BCR-ABL仍为阴性。

五、确认分子学反应

84例因外院治疗效果好、希望来我院确认治疗反应的患者中,72例在我院进行了分子学检测,结果如下:39例外院持续为BCR-ABL阴性的患者中,17例来自IS中心,22例来自非IS中心。我院检测

表 1 影响慢性髓性白血病患者停药的单因素分析

因素	未停药 (475 例)	因血液学不良反应停药 (108 例)		因非血液学不良反应停药 (57 例)		因经济困难停药 (47 例)	
	例数(%)	例数(%)	P 值	例数(%)	P 值	例数(%)	P 值
性别			0.006		0.017		0.626
男	310(65.3)	55(50.9)		28(49.1)		29(61.7)	
女	165(34.7)	53(49.1)		29(50.9)		18(38.2)	
年龄			0.025		0.825		0.157
< 40 岁	224(47.2)	38(35.2)		26(45.6)		18(38.3)	
≥40 岁	251(52.8)	70(64.8)		31(54.4)		29(61.7)	
合并共存疾病			0.029		0.548		0.339
是	132(27.8)	19(12.6)		18(31.6)		10(21.3)	
否	343(72.2)	89(82.4)		39(68.4)		37(78.7)	
服用 TKI 以外其他药物			0.071		0.606		0.687
是	71(14.9)	9(8.3)		10(17.5)		6(12.8)	
否	404(85.1)	99(91.7)		47(82.5)		41(87.2)	
诊断至服用 TKI 间隔			< 0.001		0.324		< 0.001
≤6 个月	414(87.2)	79(73.1)		47(82.5)		32(68.1)	
> 6 个月	61(12.8)	29(26.9)		10(17.5)		15(31.9)	
曾更换 TKI			< 0.001		0.134		< 0.001
否	360(75.8)	54(50.0)		38(66.7)		18(38.2)	
是	115(24.2)	54(50.0)		19(33.3)		29(61.7)	
停药时间[月, M(范围)] ^a		1(0.5 ~ 50)		1(0.5 ~ 45)		2(0.5 ~ 50)	
目前服用 TKI			0.004		0.698		0.007
伊马替尼	400(84.2)	75(70.8)		44(80.7)		35(74.5)	
尼洛替尼	49(10.3)	15(14.2)		8(14.0)		3(6.4)	
达沙替尼	23(4.8)	15(14.2)		3(5.3)		9(19.1)	
其他	3(0.6)	1(0.8)		0		0	
目前服用 TKI			0.002		0.602		0.183
一代	400(84.7)	75(71.4)		44(80.0)		35(74.5)	
二代	72(15.3)	30(28.6)		11(20.0)		12(25.5)	
目前服用 TKI			0.376		0.560		< 0.001
原研药	380(80.5)	79(75.2)		41(74.5)		22(46.8)	
仿制药	92(19.5)	26(24.8)		14(25.5)		25(53.2)	
服用 TKI 总时间[月, M(范围)] ^a	27(3 ~ 187)	21(4 ~ 182)	0.136	20(3 ~ 114)	0.121	23(3 ~ 120)	0.415
患者来源			< 0.001		0.023		< 0.001
本院	267(56.2)	34(31.5)		23(40.4)		6(12.8)	
外院	208(43.8)	74(68.5)		34(59.6)		41(87.2)	

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂。每项 P 值均为与未停药患者相比较。^a采用连续变量

发现,7 例(41.2%)来自 IS 中心和 11 例(50.0%)来自非 IS 中心的患者为 BCR-ABL 阴性,其余 21 例(53.8%)BCR-ABL 均为阳性。10 例来自 IS 中心和 11 例来自非 IS 中心患者我院检测 BCR-ABL 水平分别为 0.016%(0.002 6%~0.068%)和 0.022%(0.001 6%~0.440%)。

33 例外院检测为 BCR-ABL 阳性患者在我院检测发现,19 例来自 IS 中心患者 BCR-ABL 水平外院和我院结果差异无统计学意义,分别为 0.052%

(0.010%~1.900%)和 0.081%(0.003 4%~2.300%)($P=0.198$)。而 14 例来自非 IS 中心的患者中,2 例我院检测 BCR-ABL 为阴性,12 例外院和我院检测的 BCR-ABL 水平差异有统计学意义,分别为 0.180%(0.003%~3.900%)和 0.026 5%(0.004 2%~0.830%)($P=0.030$)。

讨 论

我们的研究结果显示,真实世界中,约 30%的

表2 影响慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂(TKI)停药的多因素分析

因素	因血液学不良反应停药			因非血液学不良反应停药			因经济困难停药		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
女性	1.76	1.13 ~ 2.76	0.013	2.01	1.15 ~ 3.50	0.014			
≥40岁	1.77	1.10 ~ 2.86	0.019						
无共存疾病	1.90	1.07 ~ 3.40	0.030						
诊断距TKI治疗 > 6个月	1.79	1.04 ~ 3.10	0.037						
曾更换TKI	2.36	1.48 ~ 3.76	<0.001				3.00	1.51 ~ 5.97	0.002
目前服用仿制药							3.14	1.61 ~ 6.13	0.001
来自外院	1.97	1.22 ~ 3.18	0.005	1.96	1.12 ~ 3.44	0.019	4.03	1.57 ~ 10.38	0.004

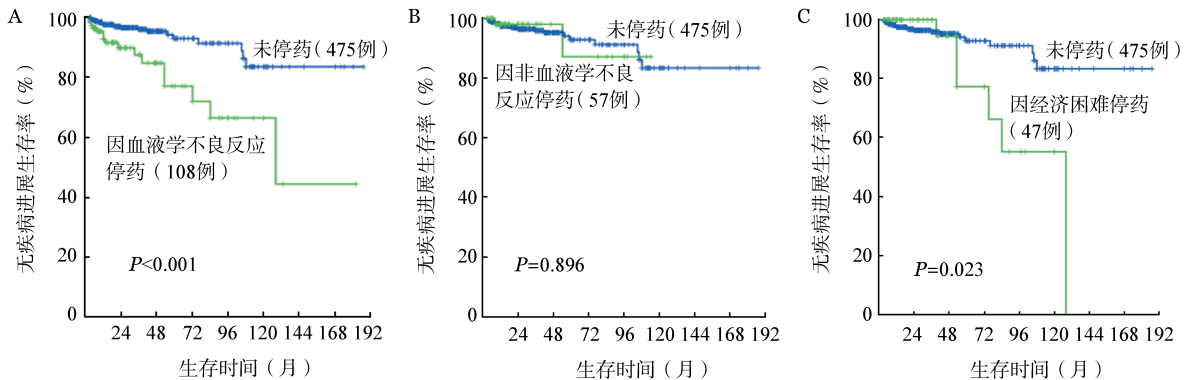


图1 因血液学不良反应停药(A)、因非血液学不良反应停药(B)和因经济困难停药(C)患者与未停药患者无疾病进展生存率的比较

患者在TKI治疗中停药,其中超过半数因血液学不良反应而停药,各有约1/4的患者因非血液学不良反应和经济困难而停药。值得注意的是,TKI治疗结果不理想的患者并非少数。

不难理解,年龄增加、诊断距治疗间隔较长、曾更换TKI与因血液学不良反应停药相关,曾更换TKI和目前服用仿制品与因经济困难而停药相关。无共存疾病者较多因血液学不良反应停药,推测可能与这类患者更多接受标准剂量的TKI治疗、而合并共存疾病的患者更多接受减低剂量的治疗相关。来自外院的患者比本中心患者更多出现因血液学和非血液学不良反应所致的停药,提示规范CML的监测和诊疗、及时恰当管理TKI不良反应的重要性。对于女性患者与因TKI不良反应而停药显著相关这一现象,尚缺乏合理的解释。

国外学者通常将“因经济困难导致的治疗中断”称为“经济毒性”。我们以往的研究显示,由于TKI价格较高和医保政策未普及,约60%的中国CML患者自我报告“TKI治疗中最大的障碍是经济困难”^[12]。本研究发现,约1/4的患者因经济困难停药,估计这一比例很可能低估了真实世界中的中国患者因这一原因导致治疗依从性下降的比例,因为本研究的对象是具有相对较高经济承受能力、能够

前往北京就诊的患者,而且来自外院的患者更多因经济困难停药也支持笔者的这一推测。

本研究结果显示,因血液学、非血液学不良反应和经济困难停药与未获得CCyR、CMR相关,而且,因血液学不良反应或经济困难停药与疾病进展相关,这些结果与文献报道一致:①TKI不良反应是干扰CML患者治疗依从性的主要原因^[13];②服药依从性降低导致MMR、CMR降低^[14]、CCyR丧失^[15]等不良后果;③因伊马替尼血液学不良反应而无法耐受治疗的患者疾病进展率更高^[16]。尽管部分患者的停药是TKI治疗中处理药物不良反应所必需的,但定期规范监测、及时调整治疗干预、合理处理药物不良反应、尽早恢复有效治疗,是有利于改善治疗依从性、减少停药时间、避免不必要的停药、维持治疗持续性、提高治疗反应率、减少疾病进展的重要保障^[17]。此外,当前中国拥有合理的医保政策和患者能承担的TKI价格是CML治疗成功的必要条件。

追求TFR是目前发达国家的CML领域的研究热点^[18-20],停药的主要动机为TKI治疗和(或)药物不良反应影响患者生活质量和需要国家或个人承担的巨额药费。我们以往的调研显示,超过80%的中国患者希望未来停药,年轻和TKI高花费是主要

原因^[21]。追求 TFR 已经成为不少 CML 患者和医师的美好愿景。在本研究中, 84 例 (12.7%) 来自外院的患者询问能否停药, 提示, TFR 这一概念正在逐步深入人心。但 ENESTfreedom 研究发现, 停药前后, 患者的生活质量并无明显变化^[3]。目前, CML 专家一致认同: 长期 (至少 5~8 年) TKI 治疗、持久 (至少 2 年) 获得深层分子学反应 (至少 MR4.0)、高度精准的国际标准化实验室的监测是追求 TFR 成功的前提和重要保障^[1], 同时还需要其他条件。本研究中, 我院与 IS 中心 BCR-ABL 结果之间无明显差异, 显示了“中国 CML 患者定量 PCR 检测合作项目”在促进中国不同实验室 BCR-ABL 结果可比性方面的作用, 而非 IS 中心与我院结果之间的差异显著可能与来自于不同实验室原始检测结果的不可比性及非 IS 中心检测技术准确性等多方面的原因有关。此外, 半数患者外院 (包括 IS 中心) 检测 BCR-ABL 为阴性, 而在我院复查为阳性, 说明不同实验室在 BCR-ABL 检测敏感性上存在差异。为了追求 TFR, RQ-PCR 检测敏感度达 MR4.5 应该成为实验室的基本要求^[22], 否则, 难以评估是否可以尝试追求 TFR。另外, 我们以往的调研和本研究的结果显示, 中国 CML 患者中位治疗时间为 2~3 年^[12], 远低于追求 TFR 成功的门槛 (5~8 年)。因此, 对于绝大多数中国患者, 目前尚不具备追求 TFR 的必备条件: 足够长的 TKI 治疗时间和精准的分子学检测技术^[1]。本研究中, 5 例计划或已经妊娠患者, 尽管已经接近国际追求 TFR 的标准, 但多于停药后中位 3 个月复发, 随后均丧失 MMR。提示, 追求 TFR 还存在相当大的风险。

另外, 我们还发现, 242 例 (74.2%) 患者因在当地 TKI 治疗反应不理想或药物不良反应处理不当而前往我院寻求帮助。提示, 规范诊疗行为、改进对 TKI 不良反应的处理、提高疾病监测技术、对患者进行正确的教育, 以整体提高 CML 疾病管理水平、减少患者疾病进展、使更多患者获得满意的治疗结果, 是当前中国 CML 诊疗领域比追求 TFR 更为迫切的任务。

本研究存在以下缺陷: 本研究为回顾性、单中心研究, 研究对象尽管来自全国各地, 但多具有相对较好的经济条件, 可能导致研究结果与中国真实世界仍有偏倚。我院是国内 CML 诊疗水平较高的医院之一, 较多患者因在当地治疗结果不满意而前来寻求更好的治疗, 因此有可能高估了中国 TKI 疗效不佳的患者比例。但外院可能有更多的患者因

经济困难而停药, 导致治疗结果不理想。另外, 由于本研究中部分来自外院患者监测频率不规范和 (或) 监测技术敏感性的限制, 无法获得其获 CCyR 和 CMR 的准确时间, 因此在治疗反应上仅评估了到达我院后确认的 CCyR 和 CMR 的获得比例。

总之, 本研究我们通过分析单中心 CML 患者的停药状况, 提示持久和规范的诊疗和监测、及时处理 TKI 不良反应、合理的医保政策、患者能承担的 TKI 价格是有利于提高治疗依从性, 最终改善治疗结果的重要保障。中国 CML 患者的治疗现状, 距离停药标准尚有很大差距。

参考文献

- [1] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML [J]. *Blood*, 2016, 128 (1): 17-23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
- [2] Saubele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (8): 1638-1647. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
- [3] Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study [J]. *Leukemia*, 2017, 31 (7): 1525-1531. DOI: 10.1038/leu.2017.63.
- [4] Richter J, Mahon FX, Guilhot J, et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: Results from Euro-SKI trial. EHA 2016. Abstract S145.
- [5] 秦亚涛, 林振兴, 岑建农, 等. 用于转换国际标准的 BCR-ABL (P210) 转录本水平的转换系数多中心确认研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (2): 134-137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.016.
- [6] 秦亚涛, 马道新, 王云贵, 等. 转换国际标准的 BCR-ABL (P210) 转录本水平的转换系数多中心再确认研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, (10): 814-817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.002.
- [7] 秦亚涛, 程辉, 岑建农, 等. 定量检测 bcr-abl (P210) 转录本水平多中心比对研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (2): 104-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.004.
- [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] Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myelogenous Leukemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [10] 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). *中华血液学杂志*, 2014, 35 (8): 781-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.

- [11] Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, et al. Combination of White Blood Cell Count at Presentation With Molecular Response at 3 Months Better Predicts Deep Molecular Responses to Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (2):e2486. DOI: 10.1097/MD.0000000000002486.
- [12] 江倩, 刘正琛, 张颂昕. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (7):559- 564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.07.004.
- [13] Kapoor J, Agrawal N, Ahmed R, et al. Factors influencing adherence to imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients: a cross-sectional study [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7 (1):e2015013. DOI: 10.4084/MJHID.2015.013.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Ángeles-Velázquez JL, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, et al. Imatinib Intolerance Is Associated With Blastic Phase Development in Philadelphia Chromosome- Positive Chronic Myeloid Leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 Suppl:S82-85. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.028.
- [17] Guérin A, Chen L, Dea K, et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (7):1345- 1352. DOI: 10.1185/03007995.2014.904281.
- [18] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
- [19] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study [J]. *Blood*, 2013, 122 (4):515- 522. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
- [20] Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial [J]. *Blood (ASH Annual Meeting)*, 2016: Abstract 787.
- [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.
- [22] Deininger MW. Molecular monitoring in CML and the prospects for treatment-free remissions [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:257- 263. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.257.

(收稿日期:2017-01-19)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部