

国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊慢性髓系白血病慢性期的临床研究

马军¹ 罗建民² 闻艳³ 曹志坚¹ 李书芹⁴ 马晓军⁴ 张曦⁵ 曾云⁶ 陈协群⁷
焦宗久⁸ 郝洪岭⁹ 苏毅¹⁰ 吴德沛¹¹ 杨建民¹² 谭获¹³ 吴诗馨¹⁴

[摘要] 目的:评价国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊慢性髓系白血病慢性期(CML-CP)的疗效和安全性。方法:94例初诊的CML-CP患者接受口服国产甲磺酸伊马替尼治疗,400 mg/次,每日1次,评价治疗3、6、12个月时的血液学、细胞遗传学和分子学反应以及安全性。结果:94例CML-CP患者均治疗≥3个月,其中治疗≥6个月者87例,治疗≥12个月者78例。治疗满3个月时,88例(93.6%)获得完全血液学反应(CHR)。51例患者进行了细胞遗传学检查,18例(35.3%)获得主要细胞遗传学反应(MCyR),其中7例(13.7%)获得完全细胞遗传学反应(CCyR)。94例患者均进行BCR-ABL融合基因转录本水平检测,其中BCR-ABL≤10%的患者有68例(72.3%),达到主要分子学反应(MMR;BCR-ABL≤0.1%)的患者有9例(9.6%)。治疗满6个月时,85例(97.7%)获得CHR。48例患者进行了细胞遗传学检查,34例(70.8%)获得MCyR,其中17例(35.4%)获得CCyR。87例患者均进行BCR-ABL融合基因转录本水平检测,BCR-ABL≤1%的患者有44例(50.6%),达到MMR的患者15例(17.2%)。治疗满12个月时,所有患者(100%)获得CHR。60例患者进行了细胞遗传学检查,49例(81.7%)获得MCyR,其中41例(68.3%)获得CCyR。78例患者进行BCR-ABL融合基因转录本水平检测,达到MMR的患者22例(28.2%)。Ⅲ级白细胞减少、血小板减少以及贫血的发生率分别为8.5%、2.1%、4.3%,无Ⅳ级血液学不良反应发生。非血液学不良反应依次为恶心(51.1%)、呕吐(30.9%)、疲劳(7.4%)、皮疹(23.4%)、发热(12.8%)、头痛(14.9%)、腹泻腹痛(37.2%)、周围水肿(51.1%)、肝功能异常(6.4%),多为Ⅰ~Ⅱ级,Ⅲ级非血液学不良反应极少见,仅5例(5.3%)患者发生Ⅲ级皮疹,无一例患者出现Ⅳ级非血液学不良反应。结论:国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊CML-CP的早期疗效肯定,安全性良好。

[关键词] 慢性髓系白血病慢性期;伊马替尼;国产;疗效;安全性

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.007

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A

Clinical study of domestic imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed chronic myeloid in chronic phase

MA Jun¹ LUO Jianmin² WEN Yan³ CAO Zhijian¹ LI Shuqin⁴ MA Xiaojun⁴
ZHANG Xi⁵ ZENG Yun⁶ CHEN Xiequn⁷ JIAO Zongjiu⁸ HAO Hongling⁹
SU Yi¹⁰ WU Depei¹¹ YANG Jianmin¹² TAN Huo¹³ WU Shixin¹⁴

(¹Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin, 150010, China; ²The Second Hospital of Hebei Medical University; ³The First People's Hospital of Yunnan Province; ⁴HanDan Central Hospital; ⁵Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University; ⁶First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; ⁷Xijing Hospital, Air Force Military Medical University; ⁸Xingtai People's Hospital; ⁹Hebei General Hospital; ¹⁰Chengdu Military General Hospital; ¹¹The First Affiliated Hospital of Soochow University; ¹²Changhai Hospital of Shanghai; ¹³The

¹哈尔滨血液病肿瘤研究所(哈尔滨,150010)

²河北医科大学第二医院

³云南省第一人民医院

⁴邯郸市中心医院

⁵第三军医大学附属新桥医院

⁶昆明医科大学第一附属医院

⁷空军军医大学西京医院

⁸邢台市人民医院

⁹河北省人民医院

¹⁰成都军区总医院

¹¹苏州大学附属第一医院

¹²上海长海医院

¹³广州医学院附属第一医院

¹⁴福建医科大学附属第二医院

通信作者:马军,E-mail:majun0322@126.com

First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College;¹⁴The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University)

Corresponding author: MA Jun, E-mail: majun0322@126.com

Abstract Objective: To evaluate the early clinical efficacy and safety in newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) and initially treated with domestic imatinib mesylate. **Method:** A total of 94 newly diagnosed patients of CML-CP were treated with domestic imatinib mesylate 400 mg/qd po. The hematologic, cytogenetic and molecular responses were assessed at 3, 6 and 12 month and adverse events were evaluated. **Result:** The 94 patients were treated with domestic imatinib mesylate ≥ 3 months, 87 of them were treated ≥ 6 months and 78 of them were treated ≥ 12 months. At the 3rd month, the complete hematologic responses (CHR) rate was 93.6%, meanwhile 18/51 (35.3%) patients had major cytogenetic response (MCyR) and 7/51 (13.7%) patients had complete cytogenetic response (CCyR); BCR-ABL^{IS} was $\leq 10\%$ in 68/94 patients (72.3%), moreover, 9 of them (9.6%) had major molecular response (MMR; BCR-ABL^{IS} was $\leq 0.1\%$). At the 6th month, the CHR rate was 97.7% (85/87); 34/48 patients (70.8%) had MCyR; 17/48 patients (35.4%) had CCyR; BCR-ABL^{IS} was $\leq 1\%$ in 44/87 patients (50.6%), and 15 of them (17.2%) had MMR. At the 12th month, the CHR rate was 100% (94/94); 49/60 patients (81.7%) had MCyR; 41/60 patients (68.3%) had CCyR; 22/78 patients (28.2%) had MMR. The adverse event rate in grade III with leucopenia, thrombocytopenia and anemia was 8.5%, 2.1% and 4.3%, respectively. There was no hematology adverse events in grade IV. The non-hematologic adverse events were nausea (51.1%), emesis (30.9%), fatigue (7.4%), rash (23.4%), fever (12.8%), headache (14.9%), abdominal pain of diarrhoea (37.2%), peripheral edema (51.1%), and impaired liver function (6.4%), mostly grade I-II. Grade III non-hematological adverse events were rare, only 5 cases (5.3%) had grade III rash. No patient experienced grade IV non-hematologic adverse events. **Conclusion:** The study reveals the excellent early clinical efficacy and safety in CML-CP treated with domestic imatinib mesylate in the early stage.

Key words chronic myeloid leukemia in chronic phase; imatinib; domestic; clinical efficacy; safety

慢性髓系白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤, 9 号染色体长臂 3 区 4 带 (q34) 的原癌基因 c-ABL 和 22 号染色体长臂 1 区 1 带 (q11) 的 BCR 基因形成 BCR-ABL 融合基因, 继而编码融合蛋白 p210 BCR-ABL^[1-2], 其酪氨酸激酶活性被异常激活, 产生持续的细胞增殖信号致白血病发生^[3]。研究发现, 如果慢性期进展至加速期或急变期, 患者的中位生存时间不到 1 年^[4-5]。第一代酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) 彻底改变了 CML 的治疗模式, 经过多项临床试验验证, 已经被美国食品和药品管理局 (FDA) 批准为 CML 的一线治疗药物^[6-7], 推荐应用剂量为 400 mg/d^[8-10], 其临床疗效卓越, 被广泛认可^[11-12]。IRIS 研究显示伊马替尼治疗慢性髓系白血病慢性期 (CML-CP) 的 10 年预计无事件生存率达 79.6%, 总生存率达 83.3%^[13]。CML IV 研究^[14] 中, 伊马替尼治疗 CML-CP 的 10 年无进展生存率为 82%, 总生存率为 84%。虽然伊马替尼治疗 CML 已取得很多令人振奋的研究结果, 但在中国 CML 患者中, 大样本的伊马替尼治疗 CML 的疗效和安全性数据依然报道较少。为给中国 CML-CP 患者一线使用伊马替尼提供更多的循证医学证据, 遂开展本研究。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为单臂、多中心、开放性临床研究, 14 家

参研中心参加, 患者的 BCR-ABL 检测均在获得国际标准化 (IS) 转换系数的机构进行。入组患者年龄 18~70 岁, 6 个月内确诊为 CML-CP (WHO 诊断标准), 未接受过其他任何抗 CML 的治疗 (羟基脲除外), ECOG 评分 ≤ 2 。本研究获得组长单位伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。患者治疗前的基线特征见表 1。

1.2 方法

所有患者均接受研究药物国产甲磺酸伊马替尼治疗, 剂量为 400 mg/d, 每日 1 次, 口服。治疗中若患者出现不良反应, 研究者可酌情调整剂量。患者在治疗中如果丧失完全细胞遗传学反应 (complete cytogenetic response, CCyR) 或主要细胞遗传学反应 (major cytogenetic response, MCyR)、12 个月未达到 MCyR 或疾病进展至 CML-AP 或 CML-BP, 则评估治疗依从性、药物耐受性及合并症等, 并进行 BCR-ABL 激酶区突变分析, 突变患者及时更换药物。治疗期间不得使用其他治疗 CML 的药物。

开始治疗的 3 个月内, 每周检测血常规, 2 周检测血生化; 3 个月后, 每个月检测血常规。基线和治疗的第 3、6、12 个月时分别进行血液学、细胞遗传学与分子学反应, 分子学反应采用 BCR-ABL 融合基因转录本水平 (实时定量 PCR 法) 检测。

1.3 有效性评估

参照 2016 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布的

表 1 94 例患者治疗前的基线特征

特征	数值(n=94)
年龄/岁	
中位数	48
范围	18~70
性别/例(%)	
男	58(61.7)
女	36(38.3)
诊断至开始治疗时间/月	
中位数	1.5
范围	0~6
外周血细胞计数及分类	
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	
中位数	143
范围	3.2~450
HGB/($g \cdot L^{-1}$)	
中位数	104
范围	50~157
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	
中位数	349
范围	73~1963
嗜碱粒细胞/%	
中位数	3
范围	0~16

CML 诊疗指南^[15] 评估完全血液学反应 (complete hematologic response, CHR)、细胞遗传学反应 (cytogenetic response, CyR) 和分子学反应 (molecular response, MR)。CHR: 白细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$, 血小板计数 $< 450 \times 10^9/L$; 外周血中无髓性不成熟细胞, 嗜碱性粒细胞计数 < 0.05 ; 外周血中无中幼粒、早幼粒及原始细胞等不成熟粒细胞, 无疾病的症状体征, 可触及的脾肿大已消失。MCyR: 0~35% Ph⁺ 分裂中期细胞。CCyR: 无 Ph⁺ 分裂中期细胞。主要分子学反应 (MMR): 经 RT-PCR 法检测 BCR-ABL^{IS} $\leq 0.1\%$ 或 BCR-ABL 的 mRNA 转录本较基线下降 3 个对数级或以上。国际标准化 BCR-ABL 转录本水平 (BCR-ABL^{IS}) 参考《2014 年中国慢性髓系白血病诊疗检测规范》^[16]。

1.4 安全性评估

不良反应的评估依据美国国家癌症研究所 (NCI) 制定的常见不良反应标准 (CTCAE 4.03 版), 并对不良反应进行分级 (I~IV 级)。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。主要采用描述性统计, 根据不同变量类型采用不同的统计学指标。连续变量采用中位数和最大、最小值描述, 分类变量采用比例和百分比描述。

2 结果

2016-07-2017-07 入组初次诊断为 Ph⁺ 的 CML-CP 患者 100 例 (其中 6 例于治疗 3 个月内脱

落), 男 58 例, 女 36 例, 中位年龄 48 (18~70) 岁。随访观察截止至 2018 年 6 月, 中位随访 220 (101~450) d。94 例患者均治疗 ≥ 3 个月, 其中治疗 ≥ 6 个月者 87 例, 治疗 ≥ 12 个月者 78 例。

2.1 疗效

治疗 ≥ 3 个月的 94 例患者, 其中 88 例 (93.6%) 获得 CHR。51 例患者在治疗满 3 个月时进行了细胞遗传学检查, 18 例 (35.3%) 获得 MCyR, 其中 7 例 (13.7%) 获得 CCyR。94 例患者均在 3 个月时进行 BCR-ABL 融合基因转录本水平检测, 其中 BCR-ABL $\leq 10\%$ 的患者有 68 例 (72.3%), 达到 MMR (BCR-ABL $< 0.1\%$) 的患者有 9 例 (9.6%)。

治疗 ≥ 6 个月的 87 例患者, 其中 85 例 (97.7%) 获得 CHR。48 例患者在治疗满 6 个月时进行了细胞遗传学检查, 34 例 (70.8%) 获得 MCyR, 其中 17 例 (35.4%) 获得 CCyR。87 例患者均在 6 个月时进行 BCR-ABL 融合基因转录本水平检测, BCR-ABL $\leq 1\%$ 的患者有 44 例 (50.6%), 达到 MMR 的患者 15 例 (17.2%)。

治疗 ≥ 12 个月的 78 例患者, 所有患者 (100%) 获得 CHR。60 例患者在 12 个月时进行了细胞遗传学检查, 49 例 (81.7%) 获得 MCyR, 其中 41 例 (68.3%) 获得 CCyR。78 例患者在 12 个月时均进行 BCR-ABL 融合基因转录本水平检测, 达到 MMR 的患者 22 例 (28.2%)。

94 例患者不同时点治疗疗效详见表 2。

表 2 94 例患者不同时点治疗疗效

治疗疗效	3 个月	6 个月	12 个月
血液学反应			
CHR	88/94 (93.6%)	85/87 (97.7%)	78/78 (100%)
细胞遗传学反应			
MCyR	18/51 (35.3%)	34/48 (70.8%)	49/60 (81.7%)
CCyR	7/51 (13.7%)	17/48 (35.4%)	41/60 (68.3%)
BCR-ABL ^{IS}			
$> 10\%$	26/94 (27.6%)	11/87 (12.6%)	5/78 (6.4%)
$> 1\% \sim \leq 10\%$	39/94 (41.5%)	32/87 (36.8%)	15/78 (19.2%)
$> 0.1\% \sim \leq 1\%$	20/94 (21.3%)	29/87 (33.3%)	36/78 (46.2%)
$\leq 0.1\%$	9/94 (9.6%)	15/87 (17.2%)	22/78 (28.2%)

2.2 安全性

对 94 例患者进行了不良反应的评估, 大部分

患者对伊马替尼耐受,安全性良好,见表 3。

表 3 94 例患者不良反应发生情况 例(%)

血液学不良反应	I~II	III	合计
白细胞减少	27(28.7)	8(8.5)	35(37.2)
血小板减少	15(16.0)	2(2.1)	17(18.1)
贫血	11(11.7)	4(4.3)	15(16.0)
非血液学不良反应	I~II	III	合计
恶心	48(51.1)	0	48(51.1)
呕吐	29(30.9)	0	29(30.9)
疲劳	7(7.4)	0	7(7.4)
皮疹	17(18.1)	5(5.3)	22(23.4)
发热	12(12.8)	0	12(12.8)
头痛	14(14.9)	0	14(14.9)
腹泻腹痛	35(37.2)	0	35(37.2)
浮肿	48(51.1)	0	48(51.1)
肝功能异常	6(6.4)	0	6(6.4)

2.2.1 血液学不良反应 发生 III 级白细胞减少、III 级血小板减少和 III 级贫血的患者分别为 8 例(8.5%)、2 例(2.1%)和 4 例(4.3%),通过短期停药或减量后患者均可恢复,患者中位停药时间是 7(3~12) d。无 IV 级血液学不良反应发生。

2.2.2 非血液学不良反应 本研究出现的非血液学不良反应依次为恶心、呕吐、疲劳、皮疹、发热、头痛、腹泻腹痛、浮肿、肝功能异常,多为 I~II 级,患者均可耐受,无需停药或加辅助治疗,一般数日或数周症状可自行消失。III 级非血液学不良反应极少见,仅 5 例(5.3%)患者发生 III 级皮疹,伊马替尼减量或停药同时给予患者糖皮质激素治疗,症状可逐渐消退。无一例患者出现 IV 级非血液学不良反应。

2.3 剂量调整与停药

患者开始接受研究药物治疗后,3 例患者因不良反应短暂停药,恢复后剂量仍然为 400 mg/次,每日 1 次。2 例患者因疗效不佳,剂量调整为 600 mg/次,每日 1 次。中位用药剂量为 400 mg/d(300~600 mg/d)。截至治疗满 12 个月时,16 例患者停药,其中 2 例患者要求换二代酪氨酸激酶抑制剂,2 例患者因不良反应停药,4 例患者变更其他品牌药,8 例患者治疗失败,其中 1 例患者治疗 3 个月未达到 CHR,6 个月时病情进展至加速期,目前已经转换成达沙替尼;2 例患者在治疗满 12 个月未达 CCyR 且 BCR-ABL^{IS} > 10%,未发现 BCR-ABL 激酶突变,目前已经进行联合化疗。

3 讨论

CML 是骨髓造血干细胞异常增生性疾病,发病率为 0.001%~0.002%,占成人白血病的 15%左右^[17]。2001 年,美国 FDA 批准伊马替尼用于 CML-CP 的治疗,其作用机制是通过三磷酸腺苷(ATP)竞争性结合 BCR-ABL 致病蛋白上的 ATP

位点,从而阻止 BCR-ABL 蛋白持续的磷酸化,达到抑制信号转导途径的作用。

国外多项研究报道了原研伊马替尼治疗 CML-CP 患者的细胞遗传学反应。Hugues 等^[18]发起的一项原研甲磺酸伊马替尼标准剂量(400 mg/d)治疗初诊 CML-CP 的临床研究,入组 204 例患者,治疗 3、6、12 个月时,实现 CCyR 的患者比率分别为 11.8%、37.9%和 57.4%。Jorge 等^[19]研究原研伊马替尼两个剂量组(400 mg/d vs 800 mg/d)治疗初诊 CML-CP 的结果,发现 400 mg/d 剂量组治疗 6 个月的 CCyR 是 44.6%,治疗 12 个月的 CCyR 是 65.6%。Hagop 等^[20]进行的一项研究,原研伊马替尼标准剂量(400 mg/d)治疗初诊 CML-CP 的结果发现,治疗 12 个月时,入组的 260 例患者中 66%实现 CCyR。本研究中,国产伊马替尼治疗 CML-CP 患者 3 个月时,13.7%的患者获得 CCyR;6 个月时,35.4%的患者获得 CCyR;12 个月时,68.3%的患者获得 CCyR。通过与以上文献数据对比发现,国产甲磺酸伊马替尼与原研甲磺酸伊马替尼治疗 CML-CP 患者的细胞遗传学反应相当。

本研究中,CML-CP 在 3 个月时,BCR-ABL^{IS} ≤ 10%的比例为 72.3%,MMR 率是 9.6%;6 个月时,BCR-ABL^{IS} ≤ 1%为 50.6%,MMR 率是 17.2%;12 个月时,MMR 率是 28.2%。研究表明^[21],原研伊马替尼治疗初诊 CML-CP 患者 3 个月达到 BCR-ABL^{IS} ≤ 10%为 64%,6 个月达到 BCR-ABL^{IS} ≤ 1%为 54.1%。一项单中心的原研伊马替尼治疗 CML-CP 患者的临床研究中,3 个月的 MMR 率是 2.22%^[19]。Hagop 等^[20]进行的研究中,发现原研伊马替尼标准剂量(400 mg/d)治疗初诊 CML-CP 的 260 例患者,治疗 6 个月时 MMR 率是 8%,治疗 12 个月时 MMR 率是 28%。Hochhaus 等^[22]发起的 ENESTnd 临床研究中,原研甲磺酸伊马替尼治疗初诊 CML-CP 的患者 283 例,标准剂量 400 mg/d,治疗 12 个月的 MMR 率是 27%。Hugues 等^[18]进行的一项原研伊马替尼治疗 CML-CP 患者的临床研究中,12 个月的 MMR 率是 15.7%。以上数据表明国产甲磺酸伊马替尼与原研甲磺酸伊马替尼疗效一致。

本次研究结果显示,国产伊马替尼治疗初诊 CML-CP 患者安全性良好,不良反应与原研伊马替尼相似。治疗早期,血液学不良反应主要发生在治疗的 3 个月内,III 级白细胞减少与血小板减少的发生率分别为 8.5%和 2.1%,无 IV 级血液学不良反应发生。非血液学不良反应多为 I~II 级,依次为恶心、呕吐、疲劳、皮疹、发热、头痛、腹泻腹痛、周围浮肿、肝功能异常等,患者无需停药或加辅助治疗。仅 5 例(5.3%)患者出现 III 级皮疹,减量或停药同时给予患者糖皮质激素治疗,症状可逐渐消退。研

究报道,原研伊马替尼常见的非血液学不良反应主要为水肿、恶心呕吐和骨关节肌肉痛等^[23-24]。I-RIS 研究中,不良事件多为 I ~ II 级,其中最常见依次为水肿、恶心、皮疹、肌肉痉挛等。III 级或 IV 级不良事件比较少见,通常见于联合化疗药物治疗时,其中较常出现的是疲劳、抑郁、关节痛、肌痛、中性粒细胞减少、血小板减少等^[10]。

综上,国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊 CML-CP 患者的早期临床疗效、安全性与原研甲磺酸伊马替尼一致,且价格相对低廉,具有良好的药物经济学特性,患者更易于接受。但本研究随访观察期较短,仍需大样本病例进行长期追踪随访来验证其远期疗效和安全性。

参考文献

- [1] Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009, 113: 1619-1630.
- [2] Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining[J]. *Nature*, 1973, 243: 290-293.
- [3] Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96: 3343-3356.
- [4] O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (I-RIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM) [J]. *Blood*, 2008, 112: Abstract 186.
- [5] Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal[J]. *Cancer*, 2006, 106: 1306-1315.
- [6] Bonzheim I, Mankel B, Klapthor P, et al. CALR-mutated essential thrombocythemia evolving to chronic myeloid leukemia with coexistent CALR mutation and BCR-ABL translocation[J]. *Blood*, 2015, 125: 2309-2311.
- [7] Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 3242-3246.
- [8] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1031-1037.
- [9] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 645-652.
- [10] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 994-1004.
- [11] 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: 2406-2417.
- [12] 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: 1054-1061.
- [13] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 917-927.
- [14] 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: 1123-1132.
- [15] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Myelogenous Leukemia [S/OL]. Version 1, 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [16] 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[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 1-4.
- [17] San Juan AA. Structural investigation of PAP derivatives by CoMFA and CoMSIA reveals novel insight towards inhibition of Bcr-Abl oncoprotein[J]. *J Mol Graph Model*, 2007, 26: 482-493.
- [18] Hugues L, Jane FA, Jamshid SK, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3358-3363.
- [19] Jorge EC, Michele B, Fran G, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 424-430.
- [20] Hagop K, Neil PS, Andreas H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2260-2270.
- [21] 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: 626-632.
- [22] 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: 1044-1054.
- [23] Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib [J]. *Leukemia*, 2014, 28: 1988-1992.
- [24] Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline [J]. *Blood*, 2014, 124: 511-518.