

尼洛替尼和伊马替尼一线治疗慢性髓性白血病的疗效及安全性观察

潘良琴,刘为星,朱雨,洪鸣,徐佳岱,张苏江,李建勇,钱思轩*

(南京医科大学第一附属医院血液科,江苏南京 210029)

[摘要] **目的:** 比较尼洛替尼和伊马替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)慢性期(chronic phase, CP)患者的疗效和安全性。**方法:** 65例新诊断的CML-CP患者,接受口服尼洛替尼300~400 mg,每日2次(尼洛替尼组)或口服伊马替尼400 mg,每日1次(伊马替尼组)治疗,比较两组患者的疗效及安全性。**结果:** 65例初发CML-CP患者,确诊CML的中位时间均为19.5(5~39)个月。尼洛替尼组26例,伊马替尼组39例,治疗后3、6、12个月时尼洛替尼组主要分子学反应(major molecular response, MMR)获得率高于伊马替尼组,分别为23.1% vs. 7.6%、45.5% vs. 21.2%、66.7% vs. 54.8%,且在6个月时有显著差异。Sokal积分低、中和高危组患者12个月MMR的获得率在尼洛替尼组和伊马替尼组分别为81.3% vs. 42.8%、42.8% vs. 57.1%、66.7% vs. 50.0%。3个月获得Bcr-Abl ≤ 10%的发生率在尼洛替尼组为80.8%,显著高于伊马替尼组的41.0%;6个月达Bcr-Abl < 1%的比例在尼洛替尼组为77.3%,高于伊马替尼组的48.5%,均有显著差异。12个月Bcr-Abl < 0.1%的比例在尼洛替尼组为66.7%,高于伊马替尼组的54.8%,尼洛替尼组达MMR的中位时间短于伊马替尼组(14 vs. 34个月)。尼洛替尼组和伊马替尼组3、6和12个月获得细胞遗传学缓解(complete cytogenetic response, CCyR)的比例分别为76.9% vs. 52.9%、89.5% vs. 70.0%、78.5% vs. 77.3%,达CCyR的中位时间分别为3个月和6个月。尼洛替尼和伊马替尼组治疗相关的不良反应多为1~2级,患者大多可耐受。**结论:** 尼洛替尼治疗初诊CML-CP较伊马替尼更早达到分子学缓解,安全有效,有可能作为一线用药。

[关键词] 慢性髓样白血病; 尼洛替尼; 伊马替尼

[中图分类号] R733.72

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)06-827-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20150613

Efficacy and safety of nilotinib and imatinib in chronic myeloid leukemia as first-line treatment

Pan Liangqin, Liu Weixin, Zhu Yu, Hong Ming, Xu Jiadai, Zhang Sujiang, Li Jianyong, Qian Sixuan*

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of nilotinib and imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). **Methods:** A total of 65 CML-CP patients received nilotinib 600~800 mg orally twice daily or imatinib 400 mg orally once daily. Data on curative efficacy and tolerance were collected and compared. **Results:** Of 65 CML-CP patients, 26 patients received nilotinib and 39 received imatinib. The both median duration of therapy and follow-up were 19.5 (5~39) months. ①The rates of major molecular response (MMR) at 3, 6, 12 months were higher in nilotinib group than those in imatinib group (23.1% vs. 7.6%, 45.5% vs. 22.2%, 66.7% vs. 54.8%, respectively). There was significantly statistic significance between two groups at 6 months. MMR rates by 12 months in low, intermediate and high sokal risk groups on nilotinib and imatinib were 81.3% vs. 42.8%, 42.8% vs. 57.1%, 66.7% vs. 50%, respectively. The rates of Bcr-Abl ≤ 10% at 3 months, < 1% at 6 months and < 0.1% at 12 months were higer in the nilotinib group than those in the imatinib group (80.8% vs. 41%, $P=0.002$, 77.3% vs. 48.5%, $P=0.033$ and 66.7% vs. 54.8%, $P=0.394$). The median time to MMR was significantly shorter for nilotinib than that for imatinib (14 months vs 34 months). The rate of complete cytogenetic response (CCyR) at 3, 6 and 12 months in the nilotinib and the imatinib group were 76.9% vs. 52.9%, 89.5% vs. 70% and 78.5% vs. 77.3%, respectively. The median time to CCyR was 3 months in imatinib group and 6 months in nilotinib group. ② The drug related adverse events were mostly grade 1/2 and were well tolerated by most of the patients. **Conclusion:** Nilotinib can reach molecular response in a shorter time than imatinib and also has a confirmed efficacy and tolerability in newly diagnosed CML-CP patients and can be used as first-line therapy.

[Key words] chronic myeloid leukemia; nilotinib; imatinib

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(06): 827-832]

[基金项目] 国家自然科学基金(81070437, 81270614, 81300379)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiansx@medmail.com.cn

慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)是起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病, 其因9号染色体长臂上c-Abl原癌基因易位至22号染色体长臂的断裂点集中区(Bcr)形成特征性的染色体易位t(9;22)(q34;q11)和Bcr-Abl融合基因, 表达恶性Bcr-Abl蛋白, 持续激活酪氨酸激酶, 导致其下游信号转导通路活化, 抑制细胞凋亡^[1-2]。

酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)能靶向作用于具有异常酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPk)活性的Bcr-Abl蛋白, 如一代TKIs伊马替尼(Imatinib)和二代TKIs尼洛替尼(Nilotinib)均能选择性抑制Bcr-Abl自磷酸化, 因其具有良好的疗效和安全性, 已取代造血干细胞移植成为CML的首选治疗方案^[3]。

伊马替尼为一代TKIs, 能使大多数CML慢性期(chronic phase, CP)患者获益, 但仍有4%的患者出现耐药^[1]。尼洛替尼为伊马替尼的衍生物, 选择性抑制Bcr-Abl自磷酸化的能力是伊马替尼的30倍。Larson等^[4]发现对于初诊CML-CP患者尼洛替尼治疗组达早期分子学反应显著高于伊马替尼治疗组, 且两者耐受性相当。而国内尚无尼洛替尼一线治疗CML-CP的报道, 因此本研究总结了65例初诊CML-CP患者, 采用尼洛替尼或者伊马替尼一线治疗, 对其疗效及安全性进行评估。

1 对象和方法

1.1 对象

初诊CML-CP患者为2011年5月~2014年10月就诊及随访于本院。共65例, 尼洛替尼组26例, 中位年龄46.5(22~69)岁; 伊马替尼组39例, 中位年龄45.5(12~69)岁, ECOG评分 ≤ 3 分, 肝肾功能、心功能正常。所有患者初诊均经形态学、细胞遗传学、分子生物学检查确诊为CML-CP。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

伊马替尼400 mg qd, 在进餐时服药; 尼洛替尼300~400 mg bid口服, 间隔约12 h, 进食前1 h和进食后2 h内不能服用。TKIs治疗期间出现的并发症予以对症处理, 不使用其他治疗CML的药物。

1.2.2 疗效标准

自服药开始, CML-CP患者2~4周复查血常规, 3个月复查骨髓形态、染色体核型(R显带法), 定量检测外周血Bcr-Abl融合基因。CML疗效标准参照既往文献^[5], 完全血液学缓解: 白细胞总数 $<10 \times 10^9/L$, 血小

板 $<450 \times 10^9/L$, 外周血中无不成熟粒细胞, 外周血中嗜碱粒细胞 $<5\%$, 无髓外浸润。完全细胞遗传学缓解(complete cytogenetic response, CCyR)为无Ph⁺分裂相; 部分细胞遗传学缓解(partial cytogenetic response, PCyR): Ph⁺分裂相1%~35%; 主要细胞遗传学缓解(major cytogenetic response, mCyR)为PCyR+CCyR; 次要细胞遗传学缓解(minor-CyR)为Ph⁺分裂相36%~95%; Ph⁺分裂相 $>95\%$ 为无细胞遗传学反应。完全分子学反应(complete molecular response, CMR): 2次连续的实时定量RT-PCR检测外周血Bcr-Abl融合基因阴性; 主要分子学反应(major molecular response, MMR): 外周血Bcr-Abl/Abl较基线下降3个对数级或以上。CML疾病进展(progression of disease, PD): CML-CP进展为CML加速期或急变期, 或从CML加速期进展为CML急变期; 疾病稳定(stable disease, SD): 既不符合缓解标准, 也不符合PD标准。所有患者均在服药前3个月内行Abl激酶区突变检测(DNA直接测序法), 12个月后未达CCyR者再次检测。具体方法见既往文献^[6]。

1.2.3 安全性评价

包括心脏毒性, 血液学、血液生化、尿液的分析, 生命体征、体重和ECOG评分。不良反应根据NCI/NIH毒性标准分级(版本3.0)。血液生化检查于治疗前、治疗当天、治疗后1周、1个月和每3个月进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件完成所有统计分析。年龄比较采用t检验, 性别及率的比较, 选择卡方检验或Fisher确切概率, 根据数据特征, 满足卡方检验的应用条件, 且所有的理论数 $T \geq 5$ 并且总样本量 $n \geq 40$, 用Pearson卡方进行检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本资料

65例CML-CP患者的基本资料详见表1。患者年龄、性别无统计学差异, 具有可比性。男43例(66.2%), 女22例(33.8%), 中位年龄46(12~69)岁, 截至2015年5月31日, 尼洛替尼组26例, 其中男19例(73.1%), 女7例(26.9%), 治疗前白细胞的中位数 $93 \times 10^9/L$ ($13.4 \times 10^9/L \sim 353.2 \times 10^9/L$), 84.6%(22/26)患者的染色体为t(9;22)(q34;q11), 15.4%(4/26)为变异型Ph染色体。4例变异型Ph染色体异常中3例为复合性变异易位, 除累及9、22号外还分别累

及 2、5、22 号。另 1 例为复杂核型, 涉及到的染色体改变无一定规律。伊马替尼组共 39 例, 其中男 24 例(61.5%), 女 15 例(38.5%), 治疗前白细胞的中位数 $99 \times 10^9/L$ ($6.9 \times 10^9/L \sim 391.18 \times 10^9/L$), 97.4%(38/39) 为典型 Ph 染色体易位, 1 例不典型的异位为增加了第 22 号染色体的衍生异位。

表 1 65 例 CML-CP 病患者基线资料

特点	尼洛替尼组 (n=26)	伊马替尼组 (n=39)
中位患病时间 ^a (月)	21.5(8~121)	29(8~54)
TKIs 中位治疗时间 ^a (月)	21(8~44)	34(8~54)
Sokal 积分[n(%)]		
低危	16(61.5)	28(71.8)
中危	7(26.9)	7(17.9)
高危	3(11.6)	4(10.3)
停药[n(%)]		
疾病进展	0(0)	2(5.1)
疗效欠佳或治疗失败	1(3.8)	2(5.1)
中位服药剂量[M(P ₂₅ -P ₇₅),mg/d]	570(440~800)	376(350~400)

a: 括号中为数值范围

2.2 疗效评估

截至 2014 年 10 月 31 日, 治疗后 3、6、12 个月尼洛替尼组 MMR 获得率均高于伊马替尼组 (分别为 23.1% vs. 7.6%, $P=0.090$; 45.5% vs. 21.2%, $P=0.042$; 66.7% vs. 54.8%, $P=0.190$, 图 1), 并且在 6 个月时有显著差异。Sokal 积分低危、高危组的患者中, 尼洛替尼组治疗 12 个月时 MMR 率高于伊马替尼组 (81.3% vs. 42.8%, 66.7% vs. 50.0%), Sokal 积分中危组的患者中, 伊马替尼组治疗 12 个月时 MMR 率高于尼洛替尼组 (57.1% vs. 42.8%, 图 2)。

同时, 根据 ELN 指南, 治疗后 3 个月获得 Bcr-Abl $\leq 10\%$ 的比例在尼洛替尼组为 80.8%, 显著高于伊马替尼组的 41.0% ($P=0.002$)。6 个月达 Bcr-Abl $< 1\%$ 的比例在尼洛替尼组 77.3%, 高于伊马替尼组的 48.5%, 两组差异有统计学意义 ($P=0.033$)。12 个月时获得 Bcr-Abl $< 0.1\%$ 的比例在尼洛替尼组为 66.7%, 高于伊马替尼组的 54.8% ($P=0.039$, 图 3), 尼洛替尼组达 MMR 的中位时间短于伊马替尼组 (14 vs. 34 个月)。

在细胞遗传学方面, 治疗后 3、6 个月尼洛替尼组 CCyR 率均高于伊马替尼组 (76.9% vs. 52.9%, $P=0.056$; 89.5% vs. 70.0%, $P=0.098$), 但无显著性差异。治疗 12 个月时, 两组 CCyR 率相当 (78.5% vs. 77.3%, $P=0.927$, 图 4), 尼洛替尼组达 CCyR 的中位时间短于伊马替尼组 (3 vs. 6 个月)。

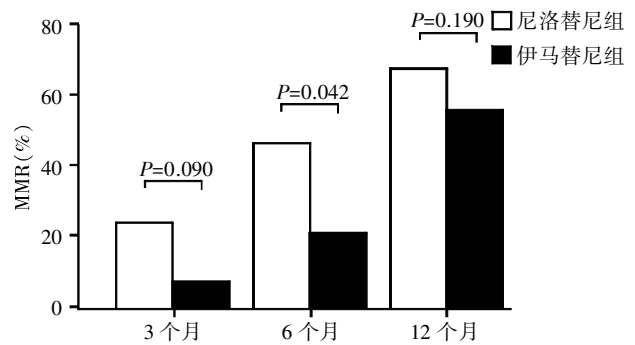


图 1 治疗第 3、6 和 12 个月的 MMR 获得率

Figure 1 MMR rates at 3, 6 and 12 months

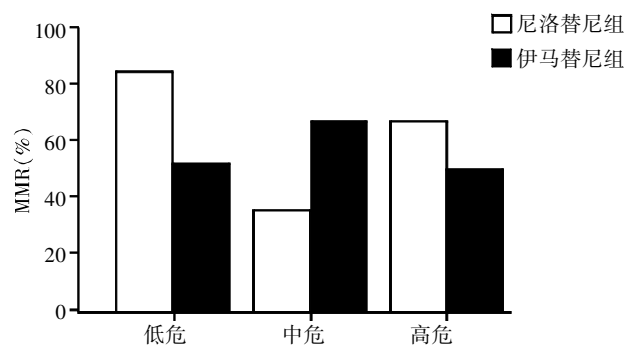


图 2 根据 Sokal 积分治疗 12 个月 MMR 获得率

Figure 2 MMR rates at 12 months by sokal risk score

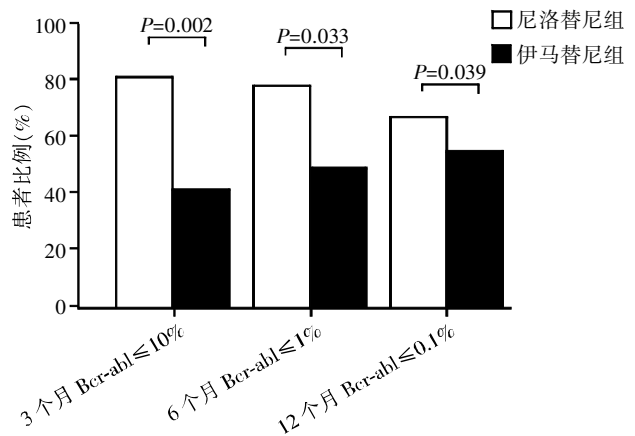


图 3 两组治疗后的 Bcr-Abl 获得率

Figure 3 BCR-ABL categories in two groups after treatment

2.3 安全性评估

两组血液学不良反应详见表 2, 主要是中性粒细胞减少、贫血和血小板减少, 多为 1~2 级, 大多数在短期内恢复, 3 或 4 级的血液学不良反应少见, 仅 1 例尼洛替尼患者因为血小板减少而暂时停药, 持续停药 14 d, 随后减低剂量 300 mg bid 治疗。

非血液学不良反应为皮疹、胆红素升高、转氨酶升高、血糖升高, 为轻至中度、可耐受且有自限性。目前为止没有 1 例因为非血液学不良反应而减量或停止用药。

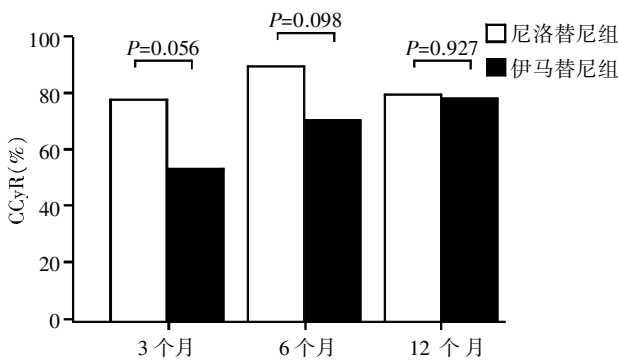


图4 治疗第6和12月时的CCyR累积获得率

Figure 4 Cumulative incidence of CCyR BY 6 and 12 months

表2 药物相关的不良反应

Table 2 Rates of drug-related adverse events [n(%)]

不良反应	尼洛替尼组(n=26)		伊马替尼组(n=39)	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
血液学不良反应				
血小板减少	14(53.0)	1(4.0)	13(33.0)	0
贫血	3(12.0)	0	4(10.0)	0
中性粒细胞减少	3(12.0)	0	3(7.6)	0
非血液学不良反应				
皮疹	13(50.0)	1(4.0)	18(46.0)	1(2.0)
瘙痒	2(8.0)	0	9(23.0)	0
恶心	2(8.0)	0	10(26.0)	0
疲劳	3(12.0)	0	18(46.0)	1(2.0)
水肿	1(4.0)*	0	10(26.0)	1(2.0)
腹泻	1(4.0)	0	1(2.0)	0
生化指标异常				
总胆红素升高	3(12.0)	0	4(10.0)	0
丙氨酸转氨酶升高	2(8.0)	0	4(10.0)	0
天门冬氨酸转氨酶升高	2(8.0)	0	4(10.0)	0
血清脂肪酶升高	2(8.0)*	0	1(2.0)	0
血钙升高	1(4.0)	0	0	0
血糖升高	2(8.0)	0	0	0
心血管事件发生率				
周围动脉闭塞性疾病	0	0	0	0
局部缺血性心脏病	0	0	0	0
缺血性脑血管事件	0	0	0	0

与伊马替尼组比较,*P<0.05。

3 讨论

伊马替尼作为首个靶向抑制 Bcr-Abl 转录本的 TKIs,大大提高了针对 Bcr-Abl 阳性白血病的疗效^[6-9],但仍有 17%的患者不能获得 CCyR,获得 CCyR 的患者中有 14%不能获得 MMR,6%患者不耐受。王建祥等^[10]回顾性分析了国内 15 家医学中心 1 824例接受伊马替尼治疗的 CML 患者,结果显示 CML-CP 患者中伊马替尼耐药率达到 2.3%。而伊马替尼治疗失败主要原因是发生 Bcr-Abl 依赖耐药或非 Bcr-

Abl 依赖耐药^[11-12]。耐药机制中 Abl 激酶区点突变占 50%~80%^[13]。尼洛替尼作为二代 TKIs,其与 Abl 激酶结合的亲和力要比伊马替尼强 30 倍,能够有效抑制除 T315I、Y253H、F359V/C、E255K/V 以外的引起伊马替尼耐药的多种 Bcr-Abl 突变^[13-14]。Kantarjian 等^[15]对于 280 例伊马替尼耐药或不耐受的 CML-CP 患者换用尼洛替尼治疗进行随访研究,治疗后 1 年的总体生存率为 95%,显示出良好的远期临床疗效和安全性。基于 CAMN107A1L01 和 EN-ACT 这 2 个临床试验研究^[15-18],2007 年 10 月,FDA 批准尼洛替尼(400 mg bid)用于伊马替尼治疗失败的 CML-CP、CML-AP 的患者^[19]。为提高 CML-CP 患者一线治疗的疗效,ENESTnd III 期临床试验^[18]对于初发 CML-CP 患者研究显示,尼洛替尼 300 mg、400 mg 剂量组和伊马替尼组的 MMR 率在治疗第 12 个月时分别为 44%、43%和 22%,在治疗第 24 个月时分别为 62%、59%和 37%;CCyR 率在治疗第 12 个月时分别为 80%、78%和 65%,在治疗第 24 个月时分别为 87%、85%和 77%,尼洛替尼组 12 个月 MMR 率较伊马替尼组提高了近 1 倍,CCyR 率提高 10%左右,基于此项临床试验研究,2010 年 6 月,尼洛替尼又被美国 FDA 批准为 CML-CP 的一线治疗^[20]。

本研究发现 CML 患者 TKIs 治疗后 3、6、12 个月尼洛替尼组获得 MMR 的比例均高于伊马替尼组,同时治疗 6 个月获得 MMR 率有显著差异(45.5% vs. 22.2%, $P=0.042$),这一结果与日本研究^[21]相似(47% vs. 24%)。而国外研究发现,早期分子学反应与 CML-CP 患者未来获得细胞遗传学、分子学及患者的生存改善显著相关^[22-24]。Hanfstein 等^[23]研究显示治疗 6 个月时,Bcr-Abl<1%可预测 5 年时 97%的总体生存率,本研究和大宗研究均说明治疗 6 个月的 MMR 率与 CML-CP 患者良好预后结局密切相关。

根据 ELN 指南,本研究发现尼洛替尼组治疗 3 个月达 Bcr-Abl≤10%、治疗 6 个月 Bcr-Abl<1%的比例,均显著高于伊马替尼组(80.8% vs. 41.0%, $P=0.002$ 和 77.3% vs. 48.5%, $P=0.033$)。Marin 等^[22]报告了 1 303 例接受伊马替尼治疗的 CML-CP 患者,研究发现治疗 3 个月 Bcr-Abl 水平下降超过 10%的 CML-CP 患者 8 年的总生存率和无病生存期明显优于低于 10%的患者。本研究中,尼洛替尼组达 MMR 的中位时间明显短于伊马替尼组(14 vs. 34 个月),说明获得早期分子学反应(治疗 3 个月 Bcr-Abl ≤10%)

能增加获得 MMR 的几率。

本研究还发现, 尼洛替尼组治疗 3 个月和 6 个月达 CCyR 率均高于伊马替尼组, 治疗 12 个月时 CCyR 率相当(87% vs. 83.4%), 尼洛替尼组达 CCyR 的中位时间短于伊马替尼组(3 vs. 6 个月)。本研究数据结果优于 ENESTnd III 期临床试验^[24](282 例服用 300 mg 尼洛替尼、281 例服用 400 mg 尼洛替尼、283 例服用伊马替尼, 治疗 12 个月患者 CCyR 率分别为 65%、78%、80%, $P < 0.001$), 但与 ENESChina III 期临床试验结果相似^[26], 尼洛替尼组(134 例)和伊马替尼组(133 例)治疗 12 个月 CCyR 率相当(76.9% vs. 76.7%), 表明尼洛替尼和伊马替尼组疗效差异主要体现在更早期的分子学反应上(治疗 3 个月 Bcr-Abl $\leq 10\%$)。澳大利亚的研究人员通过对 423 例服用伊马替尼的 CML 患者进行了 8 年随访研究, 发现停药后继续维持 Bcr-Abl 阴性的独立预测因子是治疗 3 个月时 Bcr-Abl 的水平($P < 0.001$), 并且推荐 Bcr-Abl 水平快速降低作为 CML 患者停药的参考指标^[25]。同样 Marin 等^[22]也证实治疗 3 个月 Bcr-Abl 水平下降超过 10% 的患者, 远期获益显著更大。综上所述, 治疗 3 个月时的 Bcr-Abl 转录水平是预测接受 TKIs 治疗 CML-CP 患者转归的最有效评估。

本研究发现主要的不良反应为血液学毒性, 尼洛替尼和伊马替尼组的发生率相当, 主要为血小板减少(53.0% vs. 33.0%)、白细胞降低(12.0% vs. 7.6%)和贫血(12.0% vs. 10.0%), 与既往文献报道类似^[4, 20], 3~4 级血液学不良反应发生率少, 尼洛替尼组中仅 1 例患者发生 3~4 级血小板减低而减量。Kantarjian 等^[20]结果显示尼洛替尼组 3~4 级血小板减少发生率为 10%, 伊马替尼组为 9%, 两组大致相当, 均显示出两组在血液学方面良好的安全性。

非血液学不良反应方面, 尼洛替尼组血清脂肪酶升高发生率较伊马替尼组高(8.0% vs. 2.0%, $P < 0.05$), 伊马替尼组水肿发生率高于尼洛替尼组(26.0% vs. 4.0%, $P < 0.05$), 均有自限性, 可耐受, 这与国内 ENESTChina III 期临床试验相似^[26]。两组均少见皮疹, 各 1 例发生 3~4 级皮疹, 未予特殊治疗, 继续服用药物。

综上, 尼洛替尼一线用于初诊 CML-CP 患者疗效佳, 比伊马替尼更早更快达到早期分子学反应, 不良反应可耐受。将二代 TKIs 作为一线治疗初诊 CML-CP 患者利于患者获得长期生存, 甚至使停药成为可能。本研究例数尚少, 有待于进一步扩充病例数, 延长随访时间加以证实。

[参考文献]

- [1] Qian S, Zhu Y. Clinical efficacy and safety of imatinib in the management of Ph⁺ chronic myeloid or acute lymphoblastic leukemia in Chinese patients[J]. *Oncotargets and Therapy*, 2014, 7: 395-404
- [2] Saglio G, Kim D, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Eng J Med*, 2010, 362(24): 2251-2259
- [3] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Treatment recommendations for chronic myeloid leukemia [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): 2014005
- [4] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10): 2197-2203
- [5] Huang X, Wu D. Guideline for the diagnosis and management in the disease monitoring of patients with chronic myeloid leukemia in china (2014) [J]. *Chin J Hematol*, 2014, 8(35): 781-784
- [6] Iqbal Z, Aleem A, Iqbal M, et al. Sensitive detection of pre-existing BCR-ABL kinase domain mutations in CD34+ cells of newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients is associated with imatinib resistance: implications in the post-imatinib Era [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55717
- [7] 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(11): 994-1004
- [8] Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: An overview [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1): 2014007
- [9] Tauchi T, Kizaki M, Okamoto S, et al. Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(5): 585-590
- [10] 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
- [11] Ding K, Su Y, Pang L, et al. Inhibition of apoptosis by downregulation of hBcl-2, a novel mechanism, contributes to the chemoresistance of Bcr/Abl+ leukemic cells [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(1): 35-42
- [12] McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Drugs*, 2011, 71(13): 1771-1795

- [13] O'Hare T, Eide CA, Deininger MWN. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2242-2249
- [14] Manley PW, Stiefl N, Cowan-Jacob SW, et al. Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(19): 6977-6986
- [15] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance [J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3540-3546
- [16] Koren-Michowitz M, Le Coutre P, Duyster J, et al. Activity and tolerability of nilotinib [J]. *Cancer*, 2010, 116(19): 4564-4572
- [17] Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(5): 907-914
- [18] Nicolini FE, Turkina A, Shen Z, et al. Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) [J]. *Cancer*, 2012, 118(1): 118-126
- [19] Hazarika M, Jiang X, Liu Q, et al. Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17): 5325-5331
- [20] Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia; 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 9(12): 841-851
- [21] Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, et al. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph⁺ chronic myeloid leukemia in chronic phase; results from the Japanese subgroup of ENESTnd [J]. *Intern J Hematol*, 2011, 93(5): 624-632
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3758-3765
- [25] 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
- [26] Huang XJ. Frontline nilotinib results in superior rates of molecular response versus imatinib in Chinese Patients With chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTchina 12-month primary analysis [C]//the 55th ASH Annual Meeting and Exposition Poster Presentation, December 7-10, 2013. New Orleans; Louisiana: 1497

[收稿日期] 2015-01-12