

达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的临床研究进展

胡学茜*, 马爱霞#(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2007-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.44

摘要 目的:为达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)临床实践提供参考。方法:查阅国内外相关文献,对达沙替尼和尼洛替尼一线治疗CML-CP的临床数据、疗效及安全性进行归纳、总结。结果:多项临床研究结果表明,早期使用TKI治疗可以获得更快速、显著的疗效,达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊CML-CP,无论是在疗效还是安全性上均表现出明显的优势。结论:达沙替尼和尼洛替尼治疗CML-CP安全、有效,可以考虑作为初诊CML-CP患者一线治疗方案。

关键词 达沙替尼;尼洛替尼;慢性髓性白血病;一线治疗;二代酪氨酸激酶抑制剂

慢性髓性白血病(Chronic Myeloid Leukemia, CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,以相互易位形成的遗传学异常t(9;22)(q34;q11),即费城(Philadelphia, Ph)染色体为特征,占成人白血病的15%,全球年发病率为1.6~2.0/10万^[1]。1986—1988年在我国22个省(市、自治区)46个调查点进行的全国白血病发病情况调查显示,CML的年发病率为0.36/10万^[2]。此后,国内几个地区的流行病学调查显示CML的年发病率为0.39~0.55/10万,并且我国CML患者较西方更为年轻化,CML中位发病年龄为45~50岁^[3-4],而西方国家CML的中位发病年龄为67岁。虽然CML年发病率不高,但是呈逐年递增趋势,治疗时间长、治愈率低以及治疗费用昂贵等特点,给患者带来生活负担。

通常情况下,CML的病程包括3个临床阶段:慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP),大约90%的患者是在呈典型的CP确诊之后进入AP,并最终进展至BP。CML的疾病进程极为多变,20%~25%的患者由CP直接进展至BP。CML的治疗目标是尽快达到完全细胞遗传学反应(CCyR)以及更深的分子学反应,提高患者生活质量和功能性治愈。

目前,CML的治疗途径包括药物治疗、分子靶向治疗以及造血干细胞移植三大类。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是有望治愈CML的唯一方法,但是allo-HSCT往往受限于供者有无、患者年龄等多种因素。伊马替尼(Imatinib)作为一线治疗CML药物,使患者的10年生存率达85%~90%,所以以甲磺酸伊马替尼为代表的多种酪氨酸酶抑制剂(TKI)逐步替代了传统药物治疗和造血干细胞移植,成为临床首选一线方案^[5]。目前,临床上使用最广泛的3种TKI——伊马替尼、达沙替尼(Dasatinib)、尼洛替尼(Nilotinib)均已被美国食品与药物

管理局(FDA)批准成为初诊CML-CP患者的一线治疗药物,但是二代TKI达沙替尼、尼洛替尼在我国还仅被批准用于各期CML伊马替尼耐药或不耐受的二线治疗,初诊CP患者的一线治疗暂未获得批准。随着其在国外陆续获批以及国内患者临床治疗需求,二代TKI用于我国初诊CML-CP患者的一线治疗方案的获批指日可待。

笔者查阅国内外相关文献,将有关二代TKI达沙替尼和尼洛替尼治疗初诊CML-CP的大型临床试验数据进行了简单的回顾、梳理,综合概述这两种药物在初诊CML-CP一线治疗中的疗效及安全性。

伊马替尼于2002年获得FDA批准用于染色体阳性CML的首选一线治疗,2004年被原国家食品药品监督管理局(SFDA)批准为临床一线治疗用药物。临床上CML-CP患者推荐使用剂量为400 mg, qd, AP/BP推荐剂量为600 mg, qd。甲磺酸伊马替尼作为一线药物在治疗CML上取得了巨大的成功,但是临床治疗显示15%~20%的CML-CP患者对伊马替尼耐药或不耐受^[6]。2009年一项对中国15家医院在2005—2006年收治的1 824例CML患者进行的回顾性分析结果显示,即使在CP,伊马替尼的耐药率也达到了2.3%,而在AP(20.2%)和BP(34.6%)中更高^[7]。目前临床上应用的包括达沙替尼、尼洛替尼在内的二代TKI在CML患者中开展的临床研究数据(见表1)显示具有更好的临床疗效及安全性。

1 达沙替尼

达沙替尼是一种新型双重TKI,可有效抑制白血病病毒致癌基因同源体1(ABL1)和类固醇受体共激活子(SRC)家族激酶,对BCR-ABL激酶的抑制作用为伊马替尼的325倍。在多项关于达沙替尼疗效及安全性的全球性临床试验中,达沙替

variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients

* 药师, 硕士研究生。研究方向:药物经济学在药品政策中的应用。电话:025-86185757。E-mail: xueqianhu@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学在药品政策中的应用。电话:025-86185757。E-mail: ma86128@sina.com

[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(3): 249.

[44] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5 187.

(收稿日期:2014-11-07 修回日期:2015-02-25)

(编辑:陶婷婷)

表1 伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊CML-CP疗效数据

研究	治疗方案	第12个月时CCyR, %	第12个月时MMR, %	EFS, %	OS, %
GIMEMA ^[8-9]	尼洛替尼 400 mg, bid (n=73)	100	85	92(第30个月时)	99(第30个月时)
MDACC ^[10]	尼洛替尼 400 mg, bid (n=61)	97	81	90(第24个月时)	100(第24个月时)
ENESEnd ^[11-14]	尼洛替尼 300 mg, bid (n=282)	80	44	96(第24个月时)	97(第24个月时)
	尼洛替尼 400 mg, bid (n=281)	78	43	95(第36个月时)	95(第36个月时)
MDACC ^[10]	伊马替尼 400 mg, qd (n=283)	65	22	98(第24个月时)	98(第24个月时)
	达沙替尼 50 mg, bid 或 100 mg, qd (n=62)	98	71	97(第36个月时)	97(第36个月时)
DASISION ^[15-17]	达沙替尼 100 mg, qd (n=259)	83	46	94(第24个月时)	96(第24个月时)
	伊马替尼 400 mg, qd (n=260)	72	28	88(第24个月时)	100(第24个月时)
S0325 ^[18-19]	达沙替尼 100 mg, qd (n=123)	84(CCR)		91(第36个月时)	93(第36个月时)
	伊马替尼 400 mg, qd (n=123)	69(CCR)		90(第36个月时)	97(第36个月时)

注:CCyR=细胞遗传学缓解;CCR=完全细胞遗传学缓解;MMR=主要分子学缓解;EFS=无事件生存率;OS=总生存率

尼的临床优势都得到了证实。美国、欧盟、日本和其他国家都已经批准达沙替尼用于治疗新诊断以及伊马替尼耐药或不耐受的各期CML和费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ALL)患者。达沙替尼于2012年在中国获批上市,被批准用于治疗伊马替尼耐药或不耐受的CML患者,对初诊CP患者的一线治疗暂未获得批准。

目前,全球范围内报道的关于达沙替尼一线治疗初诊CML-CP患者的大型、多中心临床试验主要有4项,分别是MD Anderson 癌症中心(MD Anderson Cancer Center, MDACC) II期临床试验^[10]、达沙替尼对比伊马替尼治疗初治CML患者研究(DASISION) III期临床试验^[15-17]、S0325 II期临床试验^[18-19]和法国OPTIM研究^[20]。以上几项临床研究均以达沙替尼为研究对象,从不同方面对其一线治疗初诊CML-CP患者的疗效及安全性开展试验,结果均在不同程度上显示达沙替尼用于一线治疗初诊CML-CP具有优越性。

1.1 MDACC II期临床试验^[10]

MDACC开展了一项以初诊CP-CML为研究对象的II期临床试验,研究共纳入62例患者,随机接受达沙替尼100 mg, qd(31例)或50 mg, bid(31例)方案治疗。随访12个月后的结果显示,98%的患者获得CCyR,71%的患者获得MMR,研究未观察到不同治疗组间的疗效差异。随访2年后的EFS为88%,而OS和无进展生存率(PFS)均为100%。在非血液学毒性反应方面,主要的3/4级不良事件的发生率<5%,包括肌肉与骨骼疼痛、疲乏、呼吸困难及神经系统异常。胸腔积液的发生率为13%,仅1例患者为3级。21%的患者出现3/4级的中性粒细胞减少,10%的患者出现3/4级的血小板减少,6%的患者发生贫血(见表2)。

1.2 DASISION^[15-17] III期临床试验

DASISION是一项国际多中心III期研究,对照比较了达沙替尼(100 mg, qd)和标准剂量伊马替尼(400 mg, qd)作为一线治疗药物治疗Ph染色体阳性、新诊断CP-CML患者的疗效。研究共纳入519例患者,在确诊后3个月内按1:1的比例进行随机分配(达沙替尼组259例,伊马替尼组260例),并根据Hasford危险评分进行分层。既往发表的数据显示,达沙替尼在研究的主要终点——12个月获得CCyR方面优于伊马替尼^[15]。随访3年时^[17],对费城染色体中原癌基因序列片段的BCR-ABL融合基因片段进行比较,达沙替尼组和伊马替尼组患者达到分析学反应的比例为:MMR率(BCR-ABL≤0.1%)69% vs. 55%; log4级分子学缓解(MR4)率(BCR-ABL≤0.1%)35% vs.

表2 达沙替尼和尼洛替尼一线治疗CML-CP临床研究中3/4级血液学不良事件发生率

研究	中位随访期,月	治疗方案	发生率, %		
			血小板减少	嗜中性白血球减少症	贫血
GIMEMA ^[8-9]	15	尼洛替尼 400 mg, bid	3	4	0
MDACC ^[10]	17	尼洛替尼 400 mg, bid	11	12	5
ENESEnd ^[11-14]	36	尼洛替尼 300 mg, bid	19	16	7
	36	尼洛替尼 400 mg, bid	19	19	8
	36	伊马替尼 400 mg, qd	13	21	7
MDACC ^[10]	24	达沙替尼 50 mg, bid 或 100 mg, qd	10	21	6
DASISION ^[15-17]	36	达沙替尼 100 mg, qd	19	24	11
	36	伊马替尼 400 mg, qd	18	15	10
S0325 ^[18-19]	36	达沙替尼 100 mg, qd	18	15	10
	36	伊马替尼 400 mg, qd	8	12	4

22%; log4.5级分子学缓解(MR4.5)率(BCR-ABL≤0.0032%)22% vs. 12%。达沙替尼组获得MMR的中位时间为14.7个月,明显优于伊马替尼组的29.8个月。意向治疗分析显示,与伊马替尼组(n=16, 6.2%)相比,达沙替尼组(n=11, 4.2%)进展至AP/BP的患者较少。在安全性方面,大多数药物相关不良反应均发生在治疗的第1年,3年间未观察到新的安全性问题,在治疗3~6个月期间,达沙替尼组有3例患者因毒性反应(2例)和妊娠(1例)停药,伊马替尼组有6例患者停药。

DASISION目前随访结果表明,达沙替尼(100 mg, qd)治疗方案作为新诊断CML-CP患者的一线用药具有较好的疗效和安全性,在欧洲白血病网络(ELN)定义的最佳分子学反应率和避免疾病进展方面优于伊马替尼,支持其作为一线治疗药物的方案。

1.3 S0325 II期临床试验

S0325试验^[18-19]是一项由北美协作组共同开展的II期随机开放试验,以初诊CP-CML患者为研究对象,对达沙替尼(100 mg, qd)和标准剂量伊马替尼(400 mg, qd)方案进行了对照评价。研究共纳入246例患者,根据Hasford危险评分进行随机分配。与DASISION试验人群不同,S0325试验中30%的患者为高危患者。随访1年的结果显示,达沙替尼(DAS)组和伊马替尼(IM)组在CCR(82% vs. 69%, P=0.097)、PFS(99% vs. 96%)、OS(100% vs. 99%)等方面差异无统计学意义,但是在MMR(降幅=3 log)方面差异有统计学意义(59% vs. 43%, P=0.042)。随访3年的结果显示,有220例患者达到完全血液

学缓解(CHR),其中有14例患者(6 DAS, 8 IM)疾病复发,5例患者(3 DAS, 2 IM)死亡。DAS组和IM组3年OS分别为97% (91%~99%)、97% (90%~99%);PFS分别为93% (86%~96%)、90% (82%~95%)。15例患者(6 DAS, 9 IM)在获得CHR后疾病复发(5 DAS, 7 IM)或者疾病进展到CML-AP (1 IM)或CML-BP(1 DAS, 1 IM);7例患者(5 DAS, 2 IM)在没有疾病复发和进展的情况下死亡。在毒性反应方面,最常见的不良事件为3/4级血小板减少(DAS组18% vs. IM组8%)和任意严重程度的胸腔积液(19% vs. 3%),其中3级以上的胸腔积液共3例,发生率均小于2%(见表2)。

2 尼洛替尼

尼洛替尼也是一种二代新型TKI,在全球大部分国家包括中国已被批准用于治疗伊马替尼耐药或不耐受的CML-CP和CML-AP患者。2010年6月,FDA正式批准尼洛替尼用于CML一线治疗。一线治疗的推荐使用剂量为300 mg, qd,二线治疗的推荐剂量为400 mg, bid。尼洛替尼治疗初诊CML患者的临床研究显示,与伊马替尼相比,尼洛替尼治疗能够使CML-CP患者在更短时间内获得更高的MMR率和CCyR率,且能够明显改善疾病进展至AP和BP的时间,不良反应可以耐受,提示尼洛替尼治疗初诊CML-CP患者疗效优于伊马替尼。

2.1 MDACC II期临床研究^[21]

MDACC在2005—2009年开展了一项关于尼洛替尼一线治疗初诊CML-CP患者的II期临床研究,研究结果证实了尼洛替尼一线治疗初诊CML-CP患者具有显著的疗效和安全性。研究一共纳入61例患者,其中有12例既往接受过伊马替尼治疗(2~28 days),患者接受治疗过程中尼洛替尼的使用剂量为400 mg, bid,中位随访时间为17.3个月(1~43个月)。在12个月、24个月、48个月获得CCyR的患者比例为97%、98%、100%,获得MMR的比例为86%、88%、95%,24个月时的EFS为90%、OS为100%;在随访4年时,预计的EFS为88%、OS为96%;在安全性方面,尼洛替尼具有良好的表现:绝大部分不良反应属于1/2级,很少出现3/4级非血液学不良反应,包括胆红素(8%)、脂肪酶(6%)、淀粉酶(3%)升高;相较非血液学不良反应,血液学不良反应更容易出现,3/4级的血液学不良反应包括嗜中性白血球减少(8例,12%)、血小板减少(7例,11%)、贫血(3例,5%)。总体来看,标准剂量尼洛替尼治疗初诊CML-CP具有良好的安全性。

2.2 GIMEMA II期临床研究^[8-9]

GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematogiche Maligne dell'Adulto) II期临床研究中纳入73例患者,接受尼洛替尼400 mg, bid治疗。初始的结局指标为1年获得CCyR的比例。结果显示,12个月时累计获得CCyR和MMR的比例分别为100%和96%,3个月时的CCyR率和MMR率分别为78%和52%,提示尼洛替尼起效较为快速。随访15个月安全性数据见表2。

2.3 ENESTnd^[12-13] III期临床研究

2010年,《新英格兰医学杂志》上发表的一项关于尼洛替尼对比伊马替尼一线治疗初诊CML-CP的III期临床试验(ENESTnd)为迄今为止关于尼洛替尼一线治疗的最为完整的临床研究,到目前已经发表了4年的随访数据。研究纳入的人群为初诊(6个月内)并且未接受过伊马替尼或接受伊马替尼小于2

周的患者,符合要求的846例患者按1:1:1的比例随机分配到尼洛替尼300 mg, bid组(282例)、尼洛替尼400 mg, bid组(281例)和伊马替尼400 mg, qd组(283例)。研究结果显示,12个月时的MMR尼洛替尼300 mg, bid组(44%)、尼洛替尼400 mg, bid组(43%例)要明显高于伊马替尼400 mg, qd组(22%) ($P<0.001$);在CCyR方面,12个月时累积的CCyR为尼洛替尼300 mg, bid组80%、尼洛替尼400 mg, bid组78%、伊马替尼400 mg, qd组65% ($P<0.001$)。24个月的随访结果显示,累计MMR率分别为71%、76%和44%,CCyR率分别为87%、85%和77%,尼洛替尼组均优于伊马替尼组 ($P<0.001$)。但是在PFS和OS方面,伊马替尼组和尼洛替尼组差异无统计学意义,具体见表1。在安全性方面,研究中观察到严重的心血管不良事件,包括缺血性心脏病(IHD)和外周动脉闭塞性疾病(PAOD)。36个月随访结果显示,接受尼洛替尼治疗的有7例患者出现了PAOD,其中尼洛替尼300 mg, bid组4例(1.4%),尼洛替尼400 mg, bid组3例(1.1%),而在伊马替尼组未出现该不良事件。IHD有关的不良事件的发生率,尼洛替尼组也明显高于伊马替尼组,36个月的随访结果显示,IHD发生率分别为3%、4%和1%。初步数据表明,尼洛替尼长期治疗过程中定期进行PAOD和IHD的评估非常重要。另外,在常规不良反应方面,中位治疗时间25个月时的数据显示,3/4级不良反应出现在胆红素(4%~8% vs. <1%)、葡萄糖(5%~6% vs. 0%)、脂肪酶(7%~8% vs. 3%)升高,丙氨酸氨基转移酶(4%~9% vs. 3%)、天冬氨酸氨基转移酶升高(1%~3% vs. 1%)。

3 结语

综上所述,早期使用二代TKI治疗可以获得更快速、显著的疗效;达沙替尼和尼洛替尼一线治疗初诊CML-CP患者,在疗效和安全性上相较于伊马替尼均表现出明显的优势,可以考虑作为初诊CML-CP患者一线治疗方案。目前,达沙替尼和尼洛替尼两药之间暂时没有临床试验数据进行直接比较,也有研究对两药在疗效和安全性上进行间接比较,但是由于不同药物的临床试验设计以及指标处理等方面的因素区别,这些结果须谨慎对待。建议对达沙替尼和尼洛替尼进行直接的III期临床对照试验,以便更全面地评价和选择CML-CP一线治疗用药,更科学地指导临床实践。

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.
- [2] 全国白血病与再生障碍性贫血流行病学调查协作组. 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.
- [3] 张新友, 刘焕勋, 张大龙, 等. 深圳特区白血病与再生障碍性贫血的流行病学调查[J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22(7):347.
- [4] 胡进林, 冒镇, 董德平, 等. 海安县15年白血病流行病学调查[J]. *中国交通医学杂志*, 2004, 18(1):114.
- [5] 中华医学会血液分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南:2013年版[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464.
- [6] 黄晓军, 胡建达, 李建勇, 等. 达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11):889.

新型抗血小板聚集药物——替格瑞洛的研究进展

孙秀波^{1,2*}, 付春毅³, 张亚同¹, 刘 蕾^{1#}(1.卫生部北京医院药学部, 北京 100730; 2.北京大学医学部药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 3.卫生部北京医院急诊科, 北京 100730)

中图分类号 R973;R541.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2010-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.45

摘要 目的:为临床合理使用抗血小板聚集药物替格瑞洛提供参考。方法:归纳和整理近几年国内外有关替格瑞洛的文献报道和临床研究,对替格瑞洛药动学、药效学、安全性等方面的研究进展进行综述。结果:替格瑞洛为新型环戊基三唑嘧啶类药物,通过可逆性与血小板表面P2Y₁₂受体结合抑制其与二磷酸腺苷结合,发挥抗血小板聚集作用。与氯吡格雷相比,具有起效迅速、停药后血小板功能恢复较快、有效降低心血管不良事件的发生等优势,同时不增加严重出血风险,具有很好的耐受性与安全性,且具有长期成本-效果优势。结论:替格瑞洛是一个很有潜力的新型血小板表面P2Y₁₂受体拮抗药,在急性冠脉综合征治疗中优于氯吡格雷。

关键词 替格瑞洛;抗血小板聚集药物;氯吡格雷;环戊基三唑嘧啶类

- [7] 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.
- [8] Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Excellent outcomes at 3 years with nilotinib 800 mg daily in early chronic phase, Philadelphia chronic myeloid leukemia (CML): results of a phase 2 GIMEMA CML WP clinical trial[J]. *Blood*, 2010, 116(3):8 359.
- [9] Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(24):4 933.
- [10] Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):398.
- [11] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5):2 251.
- [12] 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, 12(9):841.
- [13] 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(5):2 197.
- [14] Timothy P, Saglio HG, 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(6):1 353.
- [15] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24):2 260.
- [16] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. *Blood*, 2012, 119(5):1 123.
- [17] Jabbour E, Kantarjian H, 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.
- [18] Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, et al. A randomized phase II trial of dasatinib 100 mg vs. imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): the S0325 Intergroup trial[J]. *Blood*, 2010, 116(3):6.
- [19] Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(19):3 898.
- [20] Rousselot P, Bouchet S, Etienne G, et al. Early cytogenetic and molecular responses and pharmacokinetic of dasatinib as first line therapy in newly diagnosed chronic phase CML patients: first analysis of the OPTIM dasatinib trail [J]. *Haematologica*, 2010, 95(6):1 139.
- [21] Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Rajyalakshmi L, et al. Efficacy of frontline nilotinib therapy in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome (Ph)-positive chronic myeloid leukemia in early chronic phase (CML-CP)[J]. *Blood*, 2011, 118(2):454.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0431-84995521。E-mail:2269085488@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物分析、临床药学、药事管理。电话:010-85133630。E-mail:liuleibjyy@126.com

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2014-10-12)

(编辑:陶婷婷)