

伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者更换二代 TKI 治疗的疗效观察及相关因素分析

安福润 杨明珍 曾庆曙 王永庆 葛健 王霖 阮敏 陈莹莹 顾悦

摘要 目的 观察伊马替尼耐药或不耐受的慢性髓性白血病(CML)患者更换二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)后的疗效,分析相关因素对疗效的影响。方法 随机选取伊马替尼耐药或不耐受而转用二代TKI(达沙替尼和尼洛替尼)的患者各25例,监测患者3个月或6个月时BCR/ABL融合基因定量结果,分析患者在6个月达到BCR/ABL \leq 10%这一“最佳”疗效与换药原因、换药时分期、换药时血液学缓解状态、换药后依从性之间的关系。结果 因耐药或不耐受而换用二代TKI的患者6个月达到BCR/ABL \leq 10%分别有16例(41.0%)和9例(81.8%);转用二代TKI时处于慢性期和进展期的患者6个月达到BCR/ABL \leq 10%分别有23例(76.7%)和2例(10.0%);转用二代TKI时未丧失完全血液学缓解(CHR)和丧失CHR的患者6个月达到BCR/ABL \leq 10%分别有16例(72.7%)和9例(32.1%);转用二代TKI后依从性好和依从性差的患者6个月达到BCR/ABL \leq 10%分别有23例(74.2%)和2例(10.5%)。结论 伊马替尼耐药或不耐受的CML患者改用二代TKI药物可取得一定的疗效,且两种二代TKI药物(达沙替尼、尼洛替尼)疗效差异无统计学意义。因不耐受而换药的患者的疗效要优于因耐药而换药的患者;换药时处于慢性期的患者的疗效要优于换药时处于进展期的患者;换药时未丧失CHR的患者的疗效要优于丧失CHR的患者;服用二代TKI药物依从性好的患者的疗效要优于依从性差的患者。

关键词 慢性髓性白血病;伊马替尼;耐药;不耐受;达沙替尼;尼洛替尼

中图分类号 R 557+.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)08-1139-04

慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种发生在造血干细胞的恶性骨髓增殖性疾病。位于9号染色体的ABL基因与22号染色体的异位t(9;22)(q34;q11)形成融合基因BCR-ABL,其编码相应的融合蛋白(P210,少数为P190或P230),这些位于胞质的融合蛋白具有持续增强的

酪氨酸激酶活性,导致一系列下游信号通路的激活,从而造成造血干细胞增殖失控^[1]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的出现为CML的治疗开创了新纪元。2001年第一代TKI伊马替尼获批用于CML的一线治疗,打开了分子靶向治疗的新时代,更彻底改变了CML的治疗方法。但仍有相当一部分患者对伊马替尼耐药或不耐受,这部分患者可转用二代TKI药物(我国目前上市的为达沙替尼和尼洛替尼)。该研究通过对50例伊马替尼耐药或不耐受的CML患者转用二代TKI治疗后的疗效进行了观察并分析了影响疗效的因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 自2013年12月~2014年12月就诊于安徽医科大学第一附属医院,确诊为CML且因服用伊马替尼耐药或不耐受而更换二代TKI(达沙替尼、尼洛替尼)的患者中随机选取50例,其中达沙替尼、尼洛替尼各25例;男30例,女20例,其中6个月达到和未达到BCR/ABL \leq 10%的男性患者分别有14例和16例,女性患者分别有11例和9例($P < 0.05$);年龄23~70(42.48 \pm 10.89)岁,6个月达到和未达到BCR/ABL \leq 10%的平均年龄分别为(41.60 \pm 9.45)岁和(43.36 \pm 12.30)岁($P < 0.05$);本研究中性别与年龄构成对结果的影响无统计学意义。因伊马替尼耐药而换用二代TKI的患者39例,不耐受11例;换药时处于慢性期30例,进展期20例;换药时未失去完全血液学缓解(complete hematologic response, CHR)22例,失去CHR28例;服用二代TKI依从性良好31例,依从性差19例。

1.2 换药原因的定义 黄晓军等^[2]的一项针对达沙替尼对中国伊马替尼耐药或不耐受CML患者的研究中,给出了伊马替尼耐药及不耐受的定义。慢性期伊马替尼耐药的定义:伊马替尼 \geq 400 mg/d治疗 \geq 4周后白细胞(white blood cell, WBC)计数未下降;伊马替尼 \geq 400 mg/d治疗3个月后未达CHR、6个月后未达主要细胞遗传学缓解(major cytogenetic response, MCyR)、12个月后未达完全细胞遗传学缓解(complete cytogenetic response, CCyR);丧失已取

2015-04-23 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:11010402168)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院血液内科,合肥 230022

作者简介:安福润,男,住院医师,硕士研究生;

曾庆曙,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:

zengqingshu2014@163.com

得的血液学、细胞遗传学以及分子学缓解; 达到 MCyR 但又出现了新的对伊马替尼耐药的 BCR/ABL 激酶区突变。进展期(加速期或急变期)患者伊马替尼耐药的定义: 伊马替尼 ≥ 600 mg/d 治疗超过 4 周后未出现血液学缓解,或在治疗后 2 周外周血原始细胞增加 $\geq 50\%$; 伊马替尼 ≥ 600 mg/d 治疗的进展期患者丧失已获得的血液学缓解; 伊马替尼 ≥ 400 mg/d 治疗的慢性期患者转变为进展期伴外周血中出现原始细胞。伊马替尼不耐受的定义: 慢性期患者接受 ≤ 400 mg/d 治疗时发生 \geq III 级的至少与伊马替尼可能相关的不良反应而导致治疗停止。进展期患者接受伊马替尼 ≥ 600 mg/d 治疗中出现 \geq III 级非血液学不良反应; 或 IV 级血液学不良反应且持续 2 周以上而导致治疗中止,或导致用药剂量降至 ≤ 400 mg/d 而丧失了血液学缓解。

1.3 二代 TKI 药物的服药方法 达沙替尼: 每日总量 100 mg 或 140 mg,分 2 次服用或 1 次服用; 尼洛替尼: 每日总量 600 mg 或 800 mg,分 2 次服用,饭前 1 h 或饭后 2 h 服用。具体剂量依据患者病情、耐受性及经济状况而定。

1.4 二代 TKI 药物的疗效评估方法 美国国立综合癌症网络(NCCN) CML 临床实践指南^[3]中 3 个月及 6 个月时 BCR/ABL $> 10\%$ 均为调整治疗的重要标志。而 2013 年欧洲白血病网(ELN) CML 管理指南^[4]中则明确给出了伊马替尼治疗失败病例二线治疗疗效的定义: 当 3 个月时 BCR/ABL $> 10\%$,定义为“警告”而 6 个月时 BCR/ABL 仍 $> 10\%$ 则定义为治疗“失败”。并指出 3 个月时 BCR/ABL 水平是否达到或低于 10% 具有预后价值,而 6 个月时 BCR/ABL $> 10\%$ 的患者需要改变治疗。结合两大国际指南,本研究选用 3 个月或 6 个月时的 BCR/

ABL 定量结果为疗效评估的划分标准,即 6 个月达到 BCR/ABL $\leq 10\%$ 即为达到 2013 年欧洲白血病网(ELN) CML 管理指南中定义的“最佳(optimal)”疗效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 达沙替尼与尼洛替尼的疗效对比 截止 2014 年 12 月,共 50 例伊马替尼耐药或不耐受而转用二代 TKI 的 CML 患者,随访时间 ≥ 3 个月。不同换药原因、换药时不同分期、不同血液学缓解状态、服用二代 TKI 药物依从性的不同及两种药物整体疗效的对比见表 1, χ^2 检验显示,两种不同二代 TKI 药物疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不同因素对疗效的影响 不同因素对疗效的影响见表 2, χ^2 检验显示,不同换药原因、换药时不同分期、不同血液学缓解状态、服用二代 TKI 药物不同依从性对疗效的影响差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.1 不同换药原因对疗效的影响 不同换药原因(耐药、不耐受)的患者 6 个月时达到 BCR/ABL $\leq 10\%$ 的比例分别为 41.0%、81.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$),可见因伊马替尼不耐受而换药的患者疗效要优于因耐药而换药的患者。见表 2。

2.2.2 换药时不同分期对疗效的影响 转用二代 TKI 药物治疗时的分期不同,疗效差异有统计学意义($P < 0.05$),在慢性期换药的患者 6 个月达到 BCR/ABL $\leq 10\%$ 的比例为 76.7%,而进展期时换药仅为 10.0%,在慢性期时换药的疗效要明显优于进展期时换药。见表 2。

表 1 达沙替尼与尼洛替尼疗效的对比[n(%)]

项目	达沙替尼(达到/未达到)	尼洛替尼(达到/未达到)	χ^2 值	P 值
换药原因				
耐药	9(42.9) /12(57.1)	7(38.9) /11(61.1)	0.063	0.802
不耐受	3(75.0) /1(25.0)	6(85.7) /1(14.3)	0.000	1.000
换药时分期				
慢性期	10(66.7) /5(33.3)	13(86.7) /2(13.3)	0.745	0.388
进展期	2(20.0) /8(80.0)	0(0.0) /10(100.0)	0.556	0.456
换药时血液学缓解状态				
CHR	5(62.5) /3(37.5)	11(78.6) /3(21.4)	0.100	0.752
丧失 CHR	7(41.2) /10(58.8)	2(18.2) /9(81.8)	0.736	0.391
服药依从性				
依从性好	11(78.6) /3(21.4)	12(70.6) /5(29.4)	0.009	0.926
依从性差	1(9.1) /10(90.9)	1(12.5) /7(87.5)	0.000	1.000
总体	12(48.0) /13(52.0)	13(52.0) /12(48)	0.080	0.777

2.2.3 换药时不同缓解程度对疗效的影响 在转用二代 TKI 时,没有丧失 CHR 的患者 6 个月 BCR/ABL \leq 10% 的比例为 72.7%,而丧失 CHR 的患者这一比例为 32.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$),可见在丧失 CHR 前换用二代 TKI 药物可取得更好的疗效。见表 2。

2.2.4 服药依从性对疗效的影响 转用二代 TKI 后,依从性不同的患者疗效差异有统计学意义($P < 0.05$),服药依从性良好的患者 6 个月达到 BCR/ABL \leq 10% 的比例为 74.2%,而依从性差的患者比例仅为 10.5%。服药依从性良好的患者更易获得良好的疗效。见表 2。

表 2 不同因素对疗效的影响[n(%)]

项目	达到	未达到	χ^2 值	P 值
换药原因				
耐药	16(41.0)	23(58.9)	5.711	0.017
不耐受	9(81.8)	2(18.2)		
换药时分期				
慢性期	23(76.7)	7(23.3)	21.333	0.000
进展期	2(10.0)	18(90.0)		
换药时血液学缓解状态				
CHR	16(72.7)	6(27.3)	8.117	0.004
丧失 CHR	9(32.1)	19(67.9)		
服药依从性				
依从性好	23(74.2)	8(25.8)	19.100	0.000
依从性差	2(10.5)	17(89.5)		

3 讨论

第一代 TKI 药物伊马替尼的上市打开了 CML 治疗的 TKI 时代,其作为首个上市的分子靶向药物,具有公认的疗效,安徽医科大学第一附属医院的一项研究^[5]中一线应用伊马替尼的患者 97.8% 可在 3 个月可达到 CHR,82.9% 可在 6 个月达到 CCyR。2013 年 ELN 的 CML 管理指南、2014 年 NCCN 的 CML 临床实践指南以及我国 2013 年 CML 诊疗指南^[6]中均将其推荐为一线治疗药物。但其出现的耐药及不耐受是严重的临床问题,而二线治疗的选择普遍为更换二代 TKI 药物。本研究中 50 例伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者转用达沙替尼和尼洛替尼治疗后,在 6 个月达到 BCR/ABL \leq 10% 的比例分别为 48.0% 和 52.0%,疗效确切且无差异。但仍有部分患者未达到“最佳”疗效,遂进一步分析了影响疗效的相关因素。

对于因耐药和不耐受而转用二代 TKI 的患者,6 个月达到 BCR/ABL \leq 10% 的比例分别为 41.0% 和

81.8%。可见因伊马替尼不耐受而换药的患者疗效要优于因耐药而换药的患者。推测可能是因为不耐受患者尚无耐药产生,但需进一步分析耐药基因突变等因素以明确。

对于换药时处于不同疾病分期的患者,针对达沙替尼的 START 系列 II 期临床研究表明达沙替尼在治疗伊马替尼不耐受或耐药的各期 CML 患者疗效上存在差异,处于慢性期更换达沙替尼的患者达到 CCyR 的时间、总生存(overall survival,OS)和无进展生存(progression-free survival,PFS)均要优于处于进展期换药的患者。针对尼洛替尼应用于伊马替尼耐药或不耐受的慢性期 CML 患者的一项研究^[7]中,45% 的患者达到了 CCyR。而针对尼洛替尼应用于进展期的两项研究^[8-9]中,达到 CCyR 的患者比例仅占 30%~33%。由此可见,伊马替尼耐药或不耐受的患者在慢性期更换二代 TKI 药物治疗的疗效要优于在进展期时更换。本研究中处于慢性期更换药物的患者 6 个月 BCR/ABL \leq 10% 的比例(76.7%)要明显高于处于进展期换药的患者(10.0%),结论与相关研究基本一致。

对于在换药时是否失去 CHR,一项针对达沙替尼的研究^[10]中,患者在丧失 MCyR 后但丧失 CHR 前换药,72% 获得了 CCyR。而在 MCyR 和 CHR 均丧失后换药的患者仅 42% 获得了 CCyR。另一项针对尼洛替尼治疗伊马替尼耐药及不耐受患者的研究^[11]显示,换药前存在 CHR 的患者 2 年的 PFS 为 71%,而丧失 CHR 的患者仅为 49%。可见在丧失 CHR 前更换二代 TKI 疗效更佳。本研究中在未失去 CHR 时更换药物的患者 6 个月达到 BCR/ABL \leq 10% 的比例(72.7%)要明显高于失去 CHR 的患者(32.1%),结论与相关研究^[10-11]结论也基本一致。

关于服药依从性对疗效的影响,Trivedi et al^[12]的研究表明,服用二代 TKI 药物依从性良好的患者,其疗效要优于依从性差的患者。本研究亦得出相同结论,换药后依从性差的患者 6 个月达到 BCR/ABL \leq 10% 的比例(10.5%)要明显低于依从性良好的患者(74.2%)。

参考文献

- [1] Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of ber-abl1-positive chronic myeloid leukemia [J]. Blood, 2009, 113(8): 1619-30.
- [2] 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): 889-95.

- [3] NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia 2014 [EB/OL]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#e1l.
- [4] Baccarani M, Deininger M W, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 872 - 84.
- [5] 陈莹莹, 曾庆曙, 杨庆珍, 等. 伊马替尼治疗慢性髓系白血病临床疗效的相关影响因素分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014 (9): 1325 - 8.
- [6] 中华医学会血液学分会. 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 - 70.
- [7] Giles F J, le Coutre P D, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study [J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 107 - 12.
- [8] Giles F J, Kantarjian H M, le Coutre P D, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase [J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 959 - 62.
- [9] le Coutre P D, Giles F J, Hochhaus A, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results [J]. *Leukemia*, 2012, 26(6): 1189 - 94.
- [10] Quintas-Cardama A, Cortes J E, O'Brien S, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2009, 115(13): 2912 - 21.
- [11] Giles F J, le Coutre P D, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study [J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 107 - 12.
- [12] Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darrow T, et al. Adherence and persistence among chronic myeloid leukemia patients during second-line tyrosine kinase inhibitor treatment [J]. *J Manag Care Pharm*, 2014, 20(10): 1006 - 15.

The curative effect observation and relevant factors analysis of the second generation TKI drugs after imatinib resistance or intolerance in chronic myeloid leukemia patients

An Furun, Yang Mingzhen, Zeng Qingshu, et al

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To observe the curative effect of second generation TKI drugs and analyze the influence of relevant factors in chronic myeloid leukemia (CML) patients with imatinib resistance or intolerance. **Methods** The patients with Imatinib resistance or intolerance and had switched to the second generation TKI drugs, were selected randomly 25 each group. Then, monitored their BCR/ABL fusion gene quantitative results in the 3rd month or 6th month, analyzed the relationship between achieving BCR/ABL $\leq 10\%$ within 6 months and relevant factors, including the reason, phase and hematologic remission status while changing drug, and the adherence after the changing. **Results** There were 16 imatinib resistance patients (41.0%) and 9 Imatinib intolerance patients (81.8%) who had achieved BCR/ABL $\leq 10\%$ within 6 months after changing. There were 23 patients (76.7%) in chronic phase (CP) and 2 patients (10.0%) in advanced phase (blastic phase BP or accelerated phase AP) while changing, who had achieved BCR/ABL $\leq 10\%$ within 6 months. 16 patients (72.7%) had changed drug with complete hematologic remission (CHR) and 9 patients (32.1%) without CHR, then achieved BCR/ABL $\leq 10\%$ within 6 months. 23 patients (74.2%) with good adherence of the second generation TKI drugs and 2 patients (10.5%) with bad adherence, had achieved BCR/ABL $\leq 10\%$ within 6 months. **Conclusion** There is a certain effect on imatinib-resistant or intolerant CML patients who have switched to second-generation TKI drugs. And the difference between the efficacy of these two second-generation TKI drugs (Dasatinib, Nilotinib) is not statistically significant. The imatinib intolerance patients get better effect than the imatinib resistance patients. The patients in CP get better effect than the patients in advanced phase, while changing drug, the patients with CHR get better effect than the patients without CHR. The patients with good adherence of the second generation TKI drugs get better effect than the patients with bad adherence.

Key words chronic myeloid leukemia; imatinib; resistance; intolerance; dasatinib; nilotinib