

慢性髓细胞白血病慢性期是首选第一代酪氨酸激酶抑制剂还是第二代?

Which is the best choice in treating chronic myeloid leukemia in chronic phase: the first or second generation of TKI?

魏旭东¹ 米瑞华¹

[关键词] 白血病,髓细胞,慢性;酪氨酸激酶抑制剂

Key words chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitor

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.09.004

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] C



专家介绍:魏旭东,主任医师,教授,博士生导师,河南省肿瘤医院血液科主任。享受国务院特殊津贴专家。任中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员,中国免疫协会血液免疫专业委员会委员,河南省医学会血液病分会副主任委员,河南省免疫学会血液免疫专业委员会主任委员,《中华血液学杂志》和《白血病,淋巴瘤》杂志编委。主要从事急慢性白血病的细胞免疫分子靶向治疗。首创“干白沙”方案即干扰素联合白细胞介素 II 和沙利度胺方案治疗难治复发急性髓系白血病、“干沙”方案治疗难治复发淋巴瘤以及“CHAG”预激方案治疗难治复发急性髓系白血病,并取得满意疗效。以第一作者或通讯作者发表中华系列杂志学术论文 50 余篇,SCI 论文 10 篇,承担国家自然科学基金一项,获得河南省科技进步奖二等奖一项。

慢性髓细胞性白血病(CML)是一种恶性克隆的骨髓增殖性疾病,其特征性标志是 9 号和 22 号染色体之间的异位 t(9;22)形成的 Ph 染色体,从而形成 BCR-ABL 融合基因,这导致细胞的增殖不受控制和凋亡减少,与 CML 细胞的恶性行为有明显的关系。BCR-ABL 融合基因是 CML 的致病基因,酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)作为 CML 的靶向药物,其出现极大的改善了 CML 的治疗现状,目前国内可供选择的一线 TKIs 主要有以下 3 种:伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼。绝大多数 CML 患者需要终身治疗,而最初的治疗选择需要将疾病特点、患者自身特点以及药物的作用特点和价格等考虑在内。本文将从以下几个方面对 CML 患者一线治疗如何选择 TKI 制剂进行综合分析。

1 TKIs 治疗 CML 的有效性

1.1 甲磺酸伊马替尼

伊马替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂,它的问世改变了 CML 患者的治疗方式并极大的提高患者的疗效。国际随机研究结果和 IRIS 的试验结果显示,慢性期 CML(CP-CML)的治疗发生了革命

性的变革^[1-2]。该项长达 8 年的研究结果显示,CML 患者总无事件生存率达 81%,其中 92%的患者没有进展^[3]。据估计,8 年总生存率(OS)为 85%,而 CML 疾病相关死亡率仅 7%。其中接受伊马替尼一线治疗组中,约 82%的患者达到完全细胞遗传学缓解^[2]。与干扰素比较,伊马替尼明显改善患者的生存期,大大提高了缓解率,临床疗效显著,伊马替尼替代干扰素成为 CP-CML 的首选治疗。

1.2 达沙替尼

达沙替尼是一种强效的、口服的、对 ABL1 和 Src 激酶具有双重抑制作用的小分子化合物,可与 ABL 激酶的活化构像和非活化构像结合,对许多伊马替尼耐药的患者有效,对除 T315I 外的突变有抑制作用^[4-7]。

DASISION 研究是将达沙替尼 100 mg/QD 与伊马替尼 400 mg/QD 治疗 CP-CML 进行安全性及有效性分析^[8]。使用达沙替尼治疗 12 个月达完全细胞遗传学反应(CCyR)为 83%,伊马替尼组 CCyR 为 72%(P=0.007)。达沙替尼治疗 3 年的主要分子学反应(MMR)为 69%,伊马替尼为 55%。达沙替尼治疗 3 年的无疾病进展生存(PFS)和 OS 分别为 91%、93.7%,伊马替尼分别

¹河南省肿瘤医院血液科,郑州大学附属肿瘤医院血液科,河南省血液病研究所(郑州,450008)
通信作者:魏旭东,E-mail:weixudong63@126.com

为 90.9% 和 93.2%。达沙替尼治疗 5 年的 CCyR 率、MMR 率分别为 83%、76%，伊马替尼为 78%、64%。转变为 AP-CML 及 BP-CML 人数比率分别为 4.6% 和 7.3%。若在治疗第 3 个月能够达到 BCR-ABL1 < 10%，能够提高 PFS 及 OS 率，降低加速和急变率。

SPIRIT 2 研究将伊马替尼 400 mg/QD 与达沙替尼 100 mg/QD 进行疗效对比^[9]。第 12 个月时，伊马替尼与达沙替尼的 MMR 率及 CCyR 率分别为 42.6%、40.1% 和 58.1%、51%；加速率分别为 0.7% 和 0.5%；急变率分别为 1.7% 和 1%。综上所述，CP-CML 患者应用达沙替尼能够获得更快的有效率，可作为 CP-CML 的一线治疗。

1.3 尼洛替尼

尼洛替尼是一种小分子口服的 TKI 抑制剂，与伊马替尼相比，对 BCR-ABL1 区具有更强的选择性及亲和性，用于对伊马替尼耐药或不耐受的 CP-CML 及 AP-CML 患者，能抑制许多引起伊马替尼耐药的 ABL 激酶区的突变，但 T315I 突变除外^[10-12]。

ENESTnd 研究^[13]将 CP-CML 患者随机分组，分别给予尼洛替尼 300 mg bid、尼洛替尼 400 mg bid 以及伊马替尼 400 mg qd，主要评价标准为第 12 个月 MMR 率，次要评价标准为第 12 个月 CCyR 率。12 个月的 MMR 率尼洛替尼 300 mg bid、尼洛替尼 400 mg bid、伊马替尼 400 mg qd 组分别为 44%、43%、22%。3 年的 MMR 率尼洛替尼 300 mg bid、尼洛替尼 400 mg bid、伊马替尼 400 mg qd 组分别为 73%、70%、53%^[14]。12 个月的 CCyR 率尼洛替尼 300 mg bid、尼洛替尼 400 mg bid、伊马替尼 400 mg qd 组分别为 80%、78%、65%。ENESTnd 临床试验的 5 年数据充分证实，相比较伊马替尼，尼洛替尼的疗效有明显的优势^[15]。服用尼洛替尼的患者，无疾病进展的患者比率高达 97%，而伊马替尼仅有 92%。5 年生存率 3 组分别为 94%、96%、92%。以上数据显示，尼洛替尼比伊马替尼具有更好的疗效，亦可作为初治 CP-CML 的一线治疗。

2 TKI 的毒性及并发症

由于患者多需要终身服药，药物不良反应也在主要考虑之列。伊马替尼常见的不良反应包括水肿、肌肉痉挛、肌肉骨骼疼痛、恶心、呕吐、腹泻和腹痛^[1,16]。若患者出现水肿，应仔细寻找病因，与药物有关的水肿和液体潴留可使用利尿剂处理。伊马替尼要与食物同时服用，预防或减轻恶心及腹痛等不适。若患者出现肌肉痉挛或骨骼疼痛，建议使用 NSAIDs 或补充钙剂，但从相对长的应用经验看出，伊马替尼长期应用的安全性还是可靠的。

第二代 TKIs 对 BCR-ABL1 激酶区有更强的

抑制作用，并且达沙替尼与尼洛替尼的毒副作用与剂量呈明显正相关性。达沙替尼最常见的不良反应是胸膜腔积液，在 DASISION^[17] 和 SPIRIT 2^[9] 两项研究中，该不良反应发生率为 20%~29%。有肺病史以及有潜在的可能发生胸腔积液的患者，应避免使用达沙替尼^[18-20]。研究报道，对于高血压、冠心病、每天 2 次服用达沙替尼、高龄、淋巴细胞高的患者，胸腔积液更容易发生^[19-20]。达沙替尼另一个罕见但不良影响严重的不良反应是肺动脉高血压，发生率仅占 5%^[17]。达沙替尼也与部分心血管疾病的发生有关，例如心肌病、舒张功能不全、心脏衰竭、心肌梗死和左心室功能障碍^[18]。

正如 ENESTnd 研究提到的，服用尼洛替尼的患者出现谷丙转氨酶，谷草转氨酶，胆红素升高的概率比伊马替尼高^[13]。既往有糖尿病或胰腺炎病史的患者，也应该慎用尼洛替尼，因为尼洛替尼有升血脂及升高胰酶的作用^[13]。尼洛替尼也与血管事件相关，如缺血性心脏病、缺血性脑血管事件和外周动脉闭塞性疾病。所以，合并有糖尿病、冠状动脉疾病的患者，应慎用尼洛替尼，一旦使用，要积极监测并同时给予饮食管理。

所有的 TKIs 均在肝脏 CYP450 酶的作用下进行代谢，对此酶有诱导或抑制作用的药物可能会改变 TKIs 的治疗效果。在使用任意一种 TKIs 时，应对以上情况进行分析，合理选择 TKIs 种类及剂量。

3 患者疾病特点

对 CP-CML 患者常采用 Sokal^[21] 或 Hasford 评分^[22] 进行危险度分层，并据此选用合适的治疗方案。两种评分系统将患者分为低危、中危及高危组。低危组患者对上述三药均具有良好的疗效，均可作为首选治疗。若为中危组或高危组患者，首选二代 TKIs 制剂（达沙替尼、尼洛替尼）更能获益。二代 TKIs 制剂要比伊马替尼能获得更多、更快的 CCyR 及 MMR 率。然而，高危组患者早期获得 CCyR 和 MMR 的比例较低，而且有较高的疾病加速或急变概率。

4 停药问题

伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼的出现改变了 CML 患者传统的治疗模式，使临床疗效及生存率得到了极大地改善。TKI 治疗曾经被认为需终身服药，但近年来，对于长期并持续缓解的患者，停药问题研究已提上日程^[22-26]。STIM^[23] 和 TWISTER^[24] 研究中认为那些获得完全分子学缓解、实时定量 PCR 检测不到微小残留病的伊马替尼治疗的 CML 患者，可以尝试安全停药。EUROSKI^[25] 中期研究分析显示，TKI 治疗 < 8 年的患者，停药后复发率为 46%，而 TKI 治疗 > 8 年的患者，停药后复发率仅为 26% (P = 0.005)。目前，关于二代

TKIs 何时停药的研究数据还十分有限;法国正在进行此方面的研究,内容是关于二代 TKIs 停药的可行性及无病生存率分析^[26]。中期研究数据显示,52 例停药的患者中,46% 在 4 个月内丧失 MMR,但是仍然维持血液学缓解,而且无一例进展为加速或急变期。复发主要发生在 6 个月内,若停药后 6 个月仍达 MMR,在停药第 12 个月及第 24 个月依旧获得 MMR 率分别为 91.2% 和 84.7%。年龄、性别、早期是否接受过干扰素治疗、治疗持续时间、CMR^{4,5} 持续时间等,与最终疗效无明显相关性。相反,早期伊马替尼治疗反应不佳或无效的患者,与不良预后密切相关。此类患者停药后 12 个月仍达 MMR 率仅占 41.7%,伊马替尼疗效良好组 MMR 率高达 67.3% ($P=0.04$)。由于二代 TKI 能带来更深层次的分子缓解,有望更好的为停药奠定基础。

5 价格

中国是一个发展中国家,就连发达国家,药品的价格也被提到了很高的重视程度。2013 年全世界超过 100 位的 CML 专家呼吁 TKIs 药物应该具有合理的价格,使更多的 CML 患者能从中受益^[27]。对于二代 TKI,价格的问题更为敏感。虽然二代的达沙替尼和尼洛替尼能带来更快、更深的分子学反应,但临床医生也会权衡药物的效价比。尽管目前中国各个省市医保和农村合作医疗的政策不同,但随着我国医保和农合政策的大力支持,二代 TKI 有望成为部分 CML 人群的一线选择。另外,TKI 仿制药在中国已经问世,其相对低廉的价格可能会使更多的 CML 患者接受其治疗。

综上所述,TKI 的问世对 CP-CML 患者的治疗意义重大,伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼均能使 CP-CML 患者获得血液学、遗传学及分子学反应。CML 早期治疗方案的选择,需要综合很多因素。患者的依从性及药物耐受性对疗效至关重要^[28],如果患者因为毒副作用不耐受而擅自停药或减量的话,对疗效会产生很大的不利影响。每种药物的不良反应及禁忌证要在治疗之初就考虑在内,这也是选择何种 TKI 制剂的重要标准。例如,既往有胸腔积液史的患者应选择伊马替尼或尼洛替尼,既往有心脏病史的患者应选择达沙替尼或伊马替尼。尽管二代 TKI 能更快更深的获得缓解,特别对于中高危患者,首选二代 TKI 可能更能从中获益,但最终疗效仍有待商榷。患者对生活质量的的要求以及停药可能性的存在也更倾向选择二代药物。药物的价格和医保农合政策也不同程度地影响药物的选择。CML 治疗中国指南制定,仅仅把伊马替尼列为一选择,还有两种二代 TKI 在中国上市的说明书,这两个因素也都限制二代 TKI 的一线应用。

CML 患者一线治疗首选哪种 TKI,需根据患者疾病特点、身体状况和并发症情况、药物的特性和不良反应、停药的实际可能性以及药物的价格和医保农合政策等多方面因素来确定。对这些因素进行综合考虑,选择合适药物,从而真正做到“个体化”治疗。总之,笔者的观点是伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼均可作为 CP-CML 患者一线治疗的首选药物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib [J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009, 114:1126.
- [4] Druker BJ. Circumventing resistance to kinase-inhibitor therapy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2594-2596.
- [5] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:2531-2541.
- [6] Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3204-3212.
- [7] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study[J]. *Blood*, 2014, 123:2317-2324.
- [8] 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, 362:2260-2270.
- [9] O'Brien SG, Hedgley C, Adams S, et al. Spirit 2: an NCRI randomized study comparing dasatinib with imatinib in patients with newly diagnosed CML[J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124: 517.
- [10] Weisberg E, Manley P, Mestan J, et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94:1765-1769.
- [11] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromo-

- some-positive ALL [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2542—2551.
- [12] Kantarjian HM, Giles F, Gatterman 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: 3540—3546.
- [13] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2251—2259.
- [14] 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: 2197—2203.
- [15] Larson RA, Kim DW, Jootar S, et al. ENESTnd 5-year (y) update: long-term outcomes of patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib (NIL) versus imatinib (IM) [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2014, 32: 7073.
- [16] Gleevec (imatinib) package insert. Novartis Pharmaceuticals Corp; East Hanover, NJ; 2014.
- [17] Cortes J, Saglio G, Baccarani M, et al. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124: 152.
- [18] Sprycel (dasatinib) package insert. Bristol-Myers Squibb Co; Princeton, NJ; 2014.
- [19] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusions in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3908—3914.
- [20] Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimized the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion [J]. *Cancer*, 2010, 116: 377—386.
- [21] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia [J]. *Blood*, 1984, 63: 789—799.
- [22] Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90: 850—858.
- [23] Mahon FX, Rea 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, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1029—1035.
- [24] 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: 515—522.
- [25] Mahon F, Richter J, Guilhot JG, et al. Interim analysis of a pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124: 151.
- [26] Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Dasatinib or nilotinib discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABL transcripts; interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months-on behalf of the French CML group filmc [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2014, 124: 811.
- [27] Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs; from the perspective of a large group of CML experts [J]. *Blood*, 2013, 121: 4439—4442.
- [28] Marin D, Bazeos A, Mahon F, 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: 2381—2388.

(收稿日期: 2015-06-12)