

格尼可一线治疗 47 例慢性髓系白血病 患者的疗效与安全性观察*

吕敬龙¹ 陈永平¹ 肖青² 张榜硕¹

【摘要】 目的:评价国产甲磺酸伊马替尼(商品名格尼可)一线治疗慢性髓系白血病慢性期患者的血液学、细胞遗传学、分子生物学反应和安全性,为临床用药提供循证学依据。**方法:**纳入年龄 ≥ 14 岁,除羟基脲、干扰素外既往未使用任何酪氨酸激酶抑制剂的慢性髓系白血病慢性期患者 47 例,给予国产伊马替尼一线治疗(每次 400 mg,口服,每日 1 次),对患者在接受国产伊马替尼治疗第 3、6、12 个月时的血液学、细胞遗传学、分子生物学反应和安全性进行评价。**结果:**47 例患者接受国产伊马替尼治疗时间 ≥ 3 个月,其中 32 例治疗时间 ≥ 6 个月,21 例治疗时间 ≥ 12 个月。治疗 3 个月时,完全血液学反应(CHR)率为 93.6%(44/47),完全细胞遗传学反应(CCyR)率为 38.3%(18/47),主要分子学反应(MMR)率为 10.6%(5/47);治疗 6 个月时,CHR 率为 96.9%(31/32),CCyR 率为 56.3%(18/32),MMR 率为 18.8%(6/32);治疗 12 个月时,CHR 率为 100.0%(21/21),CCyR 率为 61.9%(13/21),MMR 率为 28.6%(6/21)。国产伊马替尼的不良反应以非血液学常见,其发生率依次为浮肿(76.6%)、恶心呕吐(40.4%)、肌肉酸痛(31.9%)、骨骼疼痛(23.4%)、头痛头晕(12.8%)、皮疹(10.6%)、腹泻(8.5%)和肝功能异常(4.3%);血液学不良反应发生率依次为血小板减少(34.0%)、白细胞减少(31.9%)和贫血(23.4%);无药物毒性相关性死亡。**结论:**国产伊马替尼对慢性髓系白血病慢性期患者的血液学、细胞遗传学和分子生物学反应良好,安全性高。

【关键词】 白血病,髓系,慢性;慢性期;治疗反应;药物毒性;甲磺酸伊马替尼

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.014

【中图分类号】 R733.72 **【文献标志码】** A

Curative effect and safety analysis of 47 patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate treatment

LV Jinglong¹ CHEN Yongping¹ XIAO Qing² ZHANG Bangshuo¹

(¹Department of Hematology, Chongqing Three Gorges Center Hospital, Wanzhou, 404000, China; ²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)
Corresponding author: CHEN Yongping, E-mail: 13608388377@163.com

Abstract Objective: To evaluate hematological, cytogenetic and molecular response and safety of patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate treatment, and provide some evidence for clinical medication. **Method:** Forty-seven patients with chronic myeloid leukemia, aged equal to or older than 14, did not have any therapy history of tyrosine kinase inhibitor besides hydroxyurea and interferon were given imatinib mesylate (400 mg each time, oral, single daily dosage). Then we evaluated hematology, cytogenetics, molecular biology and security of patients after imatinib mesylate treatment at the time of the third, sixth and twelfth month. **Result:** Forty-seven patients after imatinib mesylate treatment for more than 3 month, among them, 32 patients for more than 6 months and 21 patients for more than 12 months. After 3-month intervention, the completely hematology reaction (CHR) was 93.6% (44/47), the completely cytogenetic response (CCyR) was 38.3% (18/47) and the main molecular reaction (MMR) was 10.6% (5/47); After 6-month intervention, CHR was 96.9% (31/32), CCyR was 56.3% (18/32) and MMR was 18.8% (6/32); After 12-month, CHR was 100.0% (21/21), CCyR was 61.9% (13/21) and MMR was 28.6% (6/21). The common adverse reaction of imatinib mesylate was not in hematology. The occurrence rate is edema (76.6%), nausea and vomiting (40.4%), and muscle pain (31.9%), bone pain (23.4%), headache dizziness (12.8%), rash (10.6%), diarrhea (8.5%) and abnormal liver function (4.3%). The adverse reaction of hematology was thrombocytopenia (34.0%), leukopenia (31.9%), and anemia (23.4%) and no drug toxicity related death. **Conclusion:** Imatinib mesylate is curative and safe to patients with chronic myeloid leukemia.

Key words chronic myeloid leukemia; chronic phase; therapeutic reaction; drug toxicity; imatinib mesylate

* 项目基金: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(No: cfhpc20132128)

¹ 重庆三峡中心医院血液科(重庆万州, 404000)

² 重庆医科大学附属第一医院血液科

通信作者: 陈永平, E-mail: 13608388377@163.com

第一代酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼的出现使慢性髓系白血病(CML)慢性期患者的生存率和预后得到了革命性的提升和改善,已作为治疗用药I类推荐^[1]。有研究报道,数年前上海地区仅有41.9%的CML患者接受了瑞士诺华公司生产的甲磺酸伊马替尼(商品名格列卫)治疗,究其原因主要是费用昂贵^[2]。为使众多CML患者能够用上甲磺酸伊马替尼,中国正大天晴制药公司出品的仿制甲磺酸伊马替尼于2013年6月26日批准上市。目前已有小宗报道国产伊马替尼的用药疗效和安全性,为提供更多的临床用药循证依据,我们对重庆三峡中心医院47例接受国产伊马替尼治疗的CML患者数据进行汇报总结。

1 资料与方法

1.1 资料

所有入组患者为2013-06-2015-06就诊于重庆三峡中心医院血液科,纳入标准:①确诊为CML慢性期,诊断依据参考葛均波等^[3]主编的第8版《内科学》及中华医学会血液学分会制定的《CML诊断与治疗指南(2013年版)》;②年龄 ≥ 14 岁;③除羟基脲、干扰素外,之前未使用任何酪氨酸激酶抑制剂和未接受干细胞移植的患者。排除标准:①处于加速期和急变期CML患者;②肝功能明显异常(转氨酶 \geq 正常值3倍),经保肝治疗4周后肝功能仍未降至正常的CML慢性期患者;③合并其他重要脏器功能明显受损的CML慢性期患者;④对国产伊马替尼过敏的患者。所有入组患者需签署用药知情同意书。

1.2 方法

患者入组时间从2013-06-01-2015-06-01,随访截止时间为2015年9月30日。收集所有入组患者的临床基本资料,并按照Sokal预后积分系统进行危险度分组。每例患者均给予国产甲磺酸伊马替尼(商品名格尼可,中国正大天晴药业股份有限公司)口服治疗,每次400 mg,每日1次。治疗过程中可根据患者不良反应酌情调整用药剂量。治疗初期每周检查1次血常规,达到完全血液学反应(CHR)后每个月复查1次,每2周复查1次血生化指标,随访3个月后,每3个月复查1次血常规、血生化、骨髓细胞形态学、染色体核型和BCR-ABL融合基因水平。

1.3 疗效评价

评估患者在接受国产伊马替尼治疗第3、6、12个月时的完全血液学、细胞遗传学和分子生物学反应,依据为2015年美国综合癌症网络(NCCN)颁布的CML诊疗指南^[4]。

1.4 安全性评价

本试验安全性评价项目主要包括血液学不良反应和非血液学不良反应。具体不良反应分级依

据NCI/NIH常见毒性标准3.0版。

1.5 统计学处理

数据采用SPSS19.0软件进行统计分析。对于连续变量,采用中位数和最大、最小值进行统计学描述;对于分类变量采用比例和百分比进行描述。对于 $n > 40$,且所有理论频数 > 5 的组间比较,选用 χ^2 检验;对于 $n < 40$,或有理论频数 < 1 的组间比较,选用Fisher精确概率检验法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

共收集符合要求的患者47例,其中男28例(59.6%),女19例(40.4%),中位年龄36(14~67)岁。截止随访日期2015年9月30日,47例患者接受国产伊马替尼治疗时间 ≥ 3 个月,其中32例治疗时间 ≥ 6 个月,21例治疗时间 ≥ 12 个月;中位随访时间为14(3~23)个月。至随访截止时间,共有42例(89.4%)患者仍在服用格尼可;其中1例患者在随访第3个月时进入急变期,后因患者家属放弃治疗于次月死亡;2例患者分别在随访第7个月和第13个月进展至加速期,后因某些原因死亡;1例患者因发生ABL F359V突变更换为二代酪氨酸激酶抑制剂;1例患者因住址搬迁失访。

2.2 治疗反应

2.2.1 3、6、12个月时治疗反应 ①3个月时治疗反应:47例患者接受国产伊马替尼治疗时间 ≥ 3 个月,其中CHR率为93.6%(44/47),完全细胞遗传学反应(CCyR)率为38.3%(18/47),主要分子学反应(MMR)率为10.6%(5/47)。②6个月时治疗反应:截止随访日期,共有32例患者接受国产伊马替尼治疗时间 ≥ 6 个月,其中CHR率为96.9%(31/32),CCyR率为56.3%(18/32),MMR率为18.8%(6/32)。③12个月时治疗反应:截止2015年9月30日,共有21例患者治疗时间超过12个月,CHR率为100.0%(21/21),CCyR率为61.9%(13/21),MMR率为28.6%(6/21)。

2.2.2 Sokal评分与不同时段疗效的关系 47例入组患者依据Sokal评分系统分为低危组24例(51.1%),中危组18例(38.3%),高危组5例(10.6%)。有关低、中、高危组患者在3、6、12个月时的治疗反应情况详见表1。

2.3 安全性评估

2.3.1 血液学不良反应 截止随访日期,47例患者中共有42人次发生了血液学不良反应,其中16例(34.0%)发生血小板减少,均为1/2级;15例(31.9%)发生白细胞减少,其中3例(6.4%)为3/4级;11例(23.4%)发生贫血,其中2例(4.3%)为3/4级;若出现3~4级血液学不良反应及时停药,同时予以成分输血及粒细胞集落刺激因子等相关

对症支持治疗;在中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $> 75 \times 10^9/L$ 和血红蛋白 $> 80 g/L$ 时恢复用药剂量为 400 mg/d。如再次出现 3~4 级血液学不良反应时,停药后的重新治疗剂量则调整为 300 mg/d,若持续发生 3~4 级血液学不良反应则考虑更换为二代酪氨酸激酶抑制剂。本实验患者暴露于血液学不良反应的中位时间为 17 (7~109) d,停药中位时间为 7(3~21) d。

2.3.2 非血液学不良反应 47 例患者随访中,非血液学不良反应为 98 人次,占所有不良反应人次

比的 70% [98/(98+42)],其中浮肿为 76.6% (36/47),恶心呕吐为 40.4% (19/47),肌肉酸痛为 31.9% (15/47),骨骼疼痛为 23.4% (11/47),头痛头晕为 12.8% (6/47),皮疹为 10.6% (5/47),腹泻为 8.5% (4/47),肝功能异常为 4.3% (2/47)。上述非血液学不良反应中除发生 3 级皮疹和肝功能异常各 1 例外,其余均为 1~2 级,关于处理对策详见表 2。患者暴露于非血液学不良反应的中位时间为 12(2~98) d。

表 1 Sokal 评分与不同时段疗效的关系

Sokal 评分	例数	3 个月			6 个月				12 个月			
		CHR	CCyR	MMR	例数	CHR	CCyR	MMR	例数	CHR	CCyR	MMR
低危组	24	95.8% (23/24)	50.0% (12/24)	16.7% (4/24)	20	100.0% (20/20)	70.0% (14/20)	25.0% (5/20)	15	100.0% (15/15)	66.7% (10/15)	26.7% (4/15)
中危组	18	94.4% (17/18)	27.8% (5/18)	5.6% (1/18)	10	100.0% (10/10)	30.0% (3/10)	10.0% (1/10)	5	100.0% (5/5)	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)
高危组	5	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)	0(0/5)	2	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0(0/2)	1	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)

表 2 非血液学不良反应处理对策

不良反应	治疗对策
浮肿	观察 3~5 d,如浮肿无变化,继续按原剂量服用,如有加重趋势则酌情加用利尿剂,加用利尿剂 1 周后如浮肿仍无缓解则减量至 300 mg/d。此外,对患者出现的水肿应加以鉴别,以免耽误病情。
恶心呕吐	饮食调节,如无效可加用质子泵抑制剂。
肌肉酸痛	适当运动,如无效可加用非甾体抗炎药,部分患者可考虑补钙。
骨骼疼痛	适当休息,如无效可加用非甾体抗炎药。
头痛头晕	调整作息习惯,如无效可酌情加用非甾体抗炎药。
皮疹	1~2 级患者经服用抗过敏药物后无需减量即可缓解;3 级患者直接减量至 300 mg/d,同时予以抗过敏治疗,待症状缓解 1~2 周后,可恢复至正常剂量。
腹泻	饮食调节,如无效可加用止泻或调节肠道菌群药物。
肝功能异常	2 级患者需口服保肝药物,同时减量至 300 mg/d,保肝治疗 2 周后仍无缓解则考虑停药;对于 3 级患者则直接停药,积极保肝至 ≤ 1 级再恢复用药,剂量以 300 mg/d 开始。

3 讨论

甲磺酸伊马替尼通过选择性抑制 BCR-ABL 融合基因功能区使 CML 治疗出现了里程碑式的进展,患者血液学、细胞遗传学以及分子生物学反应是评估其疗效最佳检测指标。资料表明,规范服用甲磺酸伊马替尼 3 个月时,如患者 Ph⁺ 细胞 $\leq 35\%$ 和(或)BCR-ABL^{IS} $\leq 10\%$;6 个月时达 CCyR 和(或)BCR-ABL^{IS} $\leq 1\%$;12 个月时达 MMR,即为疗效最佳^[5]。本研究观察到国产甲磺酸伊马替尼治疗 CML 慢性期患者的疗效,结果显示,治疗 3 个月时,CHR 率为 93.6%,CCyR 率为 38.3%,MMR 率为 10.6%;治疗 6 个月时,CHR 率为 96.9%,CCyR 率为 56.3%,MMR 率为 18.8%;治疗 12 个月时,CHR 率为 100.0%,CCyR 率为 61.9%,MMR 率为 28.6%。

国产伊马替尼在中国上市已 2 年余,它的出现切实改善了众多 CML 患者的生存质量,减轻了经济负担,但仍有许多人对其疗效有顾虑和疑问。欧美多个临床试验结果显示,原研伊马替尼能使 64%~67% 的 CML 慢性期患者的 BCR-ABL^{IS} 在治疗 3 个月时降低至 10%,当治疗达 6 个月时可使 54.1% 的患者 BCR-ABL^{IS} $\leq 1\%$,治疗 12 个月时患者 CCyR 率为 65%~72%^[6-7]。此外,江倩等^[8]对国产甲磺酸伊马替尼格尼可和昕维(江苏豪森药业股份有限公司产品)两个品种分别进行了研究。结果表明,在 21 例接受格尼可治疗的患者中,所有患者在治疗 3 个月时均达 CHR,其中 43% 患者达 CCyR,10% 患者达 MMR,随着治疗时间延长,12 个月累积 CCyR 率达 75%,MMR 率为 20%。107 例服用昕维的 CML 患者,3 个月 CHR 和

BCR-ABL^{IS} ≤ 10% 比例分别为 98.1% 和 72.6%, 6 个月达 CCyR 率和 BCR-ABL^{IS} ≤ 1% 比例分别为 71.8% 和 68.5%, 12 个月时 MMR 率为 57.1%。本试验所有患者在治疗 3、6 及 12 个月时的 CHR 率、CCyR 率和 MMR 率均较国内外有所差异,可能与试验入组时部分患者患病时间 > 3 个月、患者依从性较差以及样本量较少等因素有关。此外,对 Sokal 评分在患者治疗 3、6 及 12 个月时的 CHR、CCyR 及 MMR 进行统计分析发现,Sokal 评分分级对患者的 CHR、CCyR 及 MMR 影响不大,且与随访时间的延长无关,这与陈莹莹等^[9]报道的 Sokal 评分低、中危组患者在治疗随访过程中更易达到细胞遗传学及分子生物学的缓解不符,可能与病例数少有关以及 Sokal 评分是否适合作为接受伊马替尼治疗的 CML 患者的效评体系仍值得商榷。在临床工作中有部分患者既往接受印度版伊马替尼,在国产伊马替尼上市后,按照本试验要求口服药物,亦获得较好疗效,但样本量少,目前无法做出客观评价。

仿制药物的安全性亦是人们关注的热点。在国产伊马替尼的安全性用药方面,既往研究资料显示,其最常见的非血液学不良反应依次为水肿(81%)、恶心呕吐(52%)、关节肌肉疼痛(43%)等,多为 1/2 级,大部分患者能耐受,且随着治疗时间延长有逐渐减轻或消失的现象。在血液学不良反应方面,包括中性粒细胞减少和贫血各占 57%,血小板减少为 48%^[10]。这与本试验观察到的浮肿 76.6%,恶心呕吐 40.4%,肌肉酸痛、骨骼疼痛各占 31.9% 和 23.4%,血小板减少 34.0%,白细胞减少 31.9% 和贫血 23.4% 等数据有所差异,可能与入组患者的个体差异、部分患者为节约费用习惯性自行调整药物剂量以及样本量多少有关。对于 CML 患者无论出现血液学不良反应,还是非血液学不良反应,经停药、调整剂量及对症支持等相关治疗,均得到明显好转。同时大部分患者可恢复原用药剂量,提示国人对仿制伊马替尼的耐受性良好。另外,我们还发现大多患者发生上述不良反应时间为开始治疗前 3 个月,随着治疗时间推移和经调整用药剂量以及短暂停药等相应处理后均有好转。

众所周知,原研伊马替尼费用昂贵,但随着国

产伊马替尼生产企业的崛起,良好的疗效及安全性将促使其取代格列卫,这对中国患者意义重大。然而,本研究样本量少,观察时期短,为提供更多临床数据亟待众多医护人员和 CML 患者参与其中。

参考文献

- [1] Deninger MO, 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 (CML-CP) treated with imatinib[J]. *Blood*, 2009, 114:462.
- [2] Wang AH, Wang YY, Yao Y, et al. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:20.
- [3] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:586-589.
- [4] NCCN clinical practice guide lines in oncology (NCCN guidelines): chronic myelogenous leukemia[S/OL]. Version 1. 2015[2014-08-28].
- [5] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. *Blood*, 2013, 122: 872-884.
- [6] 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.
- [7] Jabbour E, Kanta6ian HM, 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, 123:494-500.
- [8] 江倩,赵东陆,金洁,等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 651-655.
- [9] 陈莹莹,曾庆曙,杨明珍,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, 49(9):1325-1328,1356.
- [10] 陈娟,周励,杜圣红,等. 国产伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效与安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3):235-237.

(收稿日期:2015-12-22)