

## 第58届美国血液病年会关于慢性 粒细胞白血病的 研究精选

桂瑞瑞<sup>1</sup> 张冀莉<sup>1</sup> 宋永平<sup>1</sup>

[关键词] 慢性粒细胞白血病;新进展;酪氨酸激酶抑制剂

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.018

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] A

### New advances in the study of chronic myeloid leukemia at the 58th American Society of Hematology

**Summary** With the more experiences of tyrosine kinase inhibitors (TKI) treatment of chronic myeloid leukemia (CML), we summarized a lot of new ideas and treatment countermeasures to the disease. This annual meeting centered on the following topics, such as the recent advances in the treatment of CML, optimizing the TKI drug conversion and the safety of TKI treatment and the sensation of TKI. Anyway, we should look forward to achieve even greater success in the treatment of CML and sum up the more precise and scientific treatment.

**Key words** chronic myeloid leukemia; new progress; tyrosine kinase inhibitors

自酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)问世后,越来越多的慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患者从中获益,且生活质量明显改善。但目前面临的不耐受、耐药、疾病进展、停药等问题,仍时刻使临床医师困惑。前不久召开的第58届美国血液病年会中,详细报道了CML相关的研究新进展,本文将其中的研究热点总结如下。

#### 1 TKI 停药研究

##### 1.1 关于尼洛替尼的停药试验

已知至少2年的深度分子学反应(DMR)的CML-CP患者中断伊马替尼或达沙替尼治疗后,40%~60%患者维持无治疗缓解(TFR)。Kadowaki等<sup>[1]</sup>共纳入87例此类患者,中位随访13.4个月,中断治疗后53例(60.9%)维持MR,其余34例大部分在6个月内丧失MR;94.1%丧失MR患者再启用尼洛替尼治疗后,再次获得MR的中位时间为2.2个月;即使DMR维持超过10年,中断尼洛替尼后仍可能复发。故应采取额外的策略尽早安全中断尼洛替尼治疗,以避免严重不良反应的发生。

##### 1.2 达沙替尼停药及其与淋巴细胞亚型的关系

DASFREE研究共纳入31例接受达沙替尼治疗获DMR≥2年的成年CML-CP患者,结果显示在中断治疗1年时主要分子学反应(MMR)和无事件生存率均为63%,重启治疗后均可重获分子学反应,且停药后不良反应可耐受,停药症状发生率低<sup>[2]</sup>。

D-STOP试验共纳入54例维持DMR≥2年后中断达沙替尼治疗的患者,中位随访16.2个月,共20例复发,TFR率为62.9%;大部分复发的患者发生在中断治疗后6个月以内,所有复发患者重启达沙替尼治疗后应答良好,且男性和女性的总无病生存率无显著差异;CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>细胞≥23.1%、CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>细胞≤40.1%、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>≤35.6%或CD57<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>≤26.6%的患者,停药12个月后的总无病生存率更高<sup>[3]</sup>。

##### 1.3 怎样提高停药后的TFR率?

Hughes等<sup>[4]</sup>纳入54例CML患者,结果显示TFR患者具有较强的CTL免疫反应,其NK细胞具有较高的免疫效应和成熟细胞表型,免疫抑制性细胞(单核MDSCs)则减少。证实NK细胞水平对维持TFR非常重要,增强NK细胞、CTL效应反应、降低抑制性NK KIR2DL2/DL3/DS2的表达、降低单核MDSC可能促进维持TFR,并可通过提高免疫效应反应如成熟CD56<sup>dim</sup>CD57<sup>+</sup>NK、BMI-1 CTL反应或靶向KIR抑制剂以增加TFR。

##### 1.4 Euro-Ski 停药研究

Euro-Ski研究中,448例接受伊马替尼治疗的患者,单变量分析显示年龄、性别、DMR(是否实现MR4.5)或Sokal、EURO、EUTOS、ELTS评分的任一变量与停止治疗后6个月的MMR状态无显著相关性,伊马替尼治疗持续时间和停药前MR4的持续时间与第6个月的MMR状态有显著相关性(P<0.001)。服用伊马替尼持续>5.8年者,6个月无分子学复发生存期(MRFS)比例为65.5%;而<5.8年者,6个月MRFS比例为42.6%。可见利用规范化的分子学监测,在CML患者大型队列中TKI停药治疗是合理、安全的,且

<sup>1</sup>郑州大学附属肿瘤医院血液科、河南省肿瘤医院血液科、河南省血液病研究所(郑州,450008)  
通信作者:宋永平, E-mail: songyongping@medmail.com.cn

可实现高 MRFS<sup>[5]</sup>。

### 1.5 2代 TKI 的 2次停药研究

Pagliardini 等<sup>[6]</sup>募集了无先前异基因移植或发展为进展期的成年 CML 患者,初次治疗失败后再行 TKI 治疗后获得深度分子学应答,实施 2 次停药。与首次停药相似,2 次停药后 MMR 丧失大都发生在 6~12 个月;多变量分析显示,性别、年龄、疾病阶段、预后评分、先前干预暴露、起始 TKI 种类与融合基因持续阴性维持时间对第 2 次停药的临床结局无影响;首次停药前获得更长的融合基因持续阴性时间与第 2 次停药后更低的无分子学疾病生存率显著相关。故尽管首次治疗失败,CML 患者依然可安全且成功地停止第 2 次 TKI 治疗。

## 2 优化 TKI 药物转换

### 2.1 初始治疗 12 个月期间的换药研究

SIMPLICITY 试验共入组了 238 例一线 TKI 转换成二线 TKI 治疗的 CML-CP 患者,在一线 TKI 治疗最初 12 个月内换药或中断治疗的患者中,1/3 主要出现在前 3 个月内;与不换药的患者相比,晚期换药患者中年轻女性居多;TKI 不耐受是换药的主要原因,且显著和早期换药相关;耐药是换药的第 2 个原因,大部分发生在晚期换药和接受伊马替尼治疗的患者;获得性耐药仅在接受伊马替尼治疗的患者中报道<sup>[7]</sup>。

### 2.2 中国 CML 患者伊马替尼换用达沙替尼的长期安全性

在一项随访 6 年的开放性、单臂、多中心的 II 期试验中<sup>[8]</sup>,59 例 CML-CP 患者接受达沙替尼 100 mg/d 治疗直到疾病进展或不可耐受毒性反应发生,评估伊马替尼耐药或不耐受的中国 CML-CP 患者接受达沙替尼治疗的长期安全性。6 年后,61% 的 CML-CP 患者仍继续治疗。所有药物相关不良反应发生率为 74.6%;20.3% 的患者有 3~4 级药物相关不良反应和 16.9% 有严重药物相关不良反应;16.9% 有血液性不良反应(3~4 级为 11.9%);最常见的药物相关不良反应是胸腔积液(25.4%;3~4 级 3.4%),其中 1.7% 的患者由于胸腔积液而中断达沙替尼治疗;肺动脉高血压发生率为 8.5%;深静脉血栓发生率为 1.7%。提示伊马替尼耐药或不耐受的中国 CML-CP 患者,接受达沙替尼治疗的长期安全性良好。

### 2.3 一线伊马替尼治疗的 CML 患者选择性换用尼洛替尼的疗效与安全性

TIDELL-II 主要研究伊马替尼一线治疗后,因不耐受或 12 个月未实现 MMR(但实现 3、6 个月治疗目标)换用尼洛替尼的 CML-CP 患者,60 个月时,59% 的患者实现 MR4.5<sup>[9]</sup>。NILSw 研究共纳入 38 例伊马替尼治疗 19 个月后获 MMR 但未获 CMR(MR4.5)的 CML-CP 患者,换用尼洛替尼

400 mg bid 治疗 24 个月,20 例(52.6%)实现 CMR,无一例转变为急性/急变期,提示在伊马替尼相对耐药的 CML-CP 患者换用尼洛替尼 400 mg bid 可作为备选治疗策略<sup>[10]</sup>。Gugliotta 等<sup>[11]</sup>共纳入 345 例尼洛替尼一线治疗的患者,所有患者均获得高分子学应答率,但较年轻患者(18~49 岁)的疾病进展发生率更为显著,且死亡均为白血病相关;老龄患者(>65 岁)死亡事件几乎不与白血病相关;心血管事件随着年龄增加发生率相应增高;故 >50 岁患者应注意预防心血管事件,而年轻患者应注意如何避免疾病进展。

### 2.4 比较 CML-CP 患者伊马替尼标准剂量递增与激进剂量递增治疗的随机、III 期研究(JALSG CML207 研究)

JALSG CML207 研究中<sup>[12]</sup>,将患者分成 2 组,一组为欧洲白血病网络(ELN)推荐的标准剂量递增,一组为更为激进的剂量递增(即治疗 3 个月未实现 CCyR 或 MMR,则伊马替尼增加为 600 mg/d),主要研究 12 个月时实现 MMR 率。该研究表明更为激进的剂量递增方案可获得更好的早期细胞遗传学应答,但在随后并不能实现更好的分子学应答;更高频率的伊马替尼停药率可能抵消激进剂量递增治疗方案的疗效优势。故并不推荐激进的剂量递增,应根据患者情况(如白血病残留、不良反应、情绪)谨慎管理用药剂量可能是获得最佳临床结局的最佳方式,这亦适用于 2 代 TKI。

## 3 CML 治疗新进展

### 3.1 达沙替尼与干扰素- $\alpha$ 联合对免疫系统的影响

IFN- $\alpha$  具有长期免疫调节作用,与 TKI 联合可能会增加 TFR 率。Ilander 等<sup>[13]</sup>共入组 40 例新诊断的 CML 患者,服用达沙替尼 100 mg qd 治疗 3 个月后,联合 IFN- $\alpha$  治疗 12 个月后重新接受达沙替尼单药治疗。结果显示与治疗前相比,达沙替尼单药治疗使 NK 细胞频率升高,促进 NK 细胞成熟,但 B 细胞比例下降;其治疗患者的终末分化效应记忆 CD45RA<sup>+</sup> 细胞(Temra)增多,效应记忆(EM)T 细胞下降;与 IFN- $\alpha$  联合并未显著影响 NK 细胞数量,但对 NK 细胞和 T 细胞表型的影响与达沙替尼相反。证实达沙替尼与 IFN- $\alpha$  联合治疗可调节先天性和获得性免疫系统,达沙替尼可诱导更多的成熟表型免疫细胞,而 IFN- $\alpha$  倾向于将免疫细胞转换成不成熟表型。

### 3.2 ABL001:TKI 治疗失败患者的福音

ABL001 是目前正处于开发阶段的治疗 CML 及 Ph<sup>+</sup> ALL 的 BCR-ABL 特异性抑制剂。其可结合 BCR-ABL 激酶结构域的袋状结构,阻碍豆蔻酰 ABL1 与 BCR 的融合。对于 TKI 耐药的 BCR-ABL 突变,ABL001 可通过非 ATP 竞争方式抑制其活性。与 TKI 联合使用,ABL001 可清除早期白

血病前体细胞并消减耐药克隆的出现。Hughes 等研究中,接受 $\geq 2$ 种 TKI 治疗失败的慢性期、加速期、急变期 CML 患者或 $\geq 1$ 种 TKI 治疗失败的 Ph<sup>+</sup> ALL 患者,通过单药服用 ABL001 或与 TKI 联用,显示 ABL001 治疗耐受性良好,疗效显著、持久,且 CML-CP 患者推荐服用 40 mg bid。

### 3.3 Ph<sup>-</sup>,BCR-ABL<sup>+</sup>的 CML

少数患者 G 显带无 Ph,但 FISH 和(或)PCR 等分子手段可检测到 BCR/ABL1(如 Ph<sup>-</sup>,BCR-ABL1<sup>+</sup> CML)。TKI 治疗该类患者的临床结局相关数据比较匮乏。Ghorab 等<sup>[14]</sup>分析了 9 例此类患者,中位年龄 34 岁,与 Ph<sup>+</sup> 患者相比明显年轻化; Sokal 评分:8 例低风险,1 例高风险;4 例服用伊马替尼,2 例服用达沙替尼,2 例服用尼洛替尼,1 例服用普纳替尼。3 个月内均获 CHR;8 例获 CCyR,6 例 6 个月内获 CCyR;7 例 12 个月内获 MMR;7 例获 MMR4.5,其中 5 例持续至少 2 年。至中位随访 79 个月,4 例 BCR-ABL1 表达不可测,1 例维持 MMR,1 例患者转为急变期。提示 Ph<sup>-</sup>,BCR-ABL<sup>+</sup> 的 CML 患者较年轻,疾病风险较低,对 TKI 治疗应答良好,长期结局较为理想。

### 3.4 抑制 SHH 信号通路,TKI 耐药患者治疗新领域

造血干细胞中 SHH 信号通路对于 BCR-ABL 引起的 CML 至关重要,而抑制 SMO(SHH 信号通路中的调节蛋白)可在体外研究中减少 BCR-ABL<sup>+</sup> 干细胞数量,并减缓体内模型中的疾病进程。Turner 等<sup>[15]</sup> 研究结果显示,原始 CML-CP 细胞高表达 SMO 与 GLI2,伊马替尼无应答的 CML-CP 干细胞中 GLI2 转录水平显著增加,由此可作为预测 TKI 疗效的新型生物标志物;伊马替尼无应答干细胞/前体细胞对于 SMO 抑制剂较应答患者更为敏感,提示 SHH 通路激活可能是 TKI 耐药的潜在机制,BCR-ABL 与 SHH 通路的双重抑制为解决 CML 耐药与疾病进展问题提供了合理的新思路。

### 3.5 BP1001:一种新的 CML 治疗方案

BP1001 为脂质体整合反义寡聚脱氧核苷酸,可抑制 CML 细胞株与 CML 移植物的生长。Ashizawa 等<sup>[16]</sup> 纳入的 5 例 CML 急变期患者,2 例合并 T315I 突变,应用 BP1001 5 mg/m<sup>2</sup> 每周给药 2 次,iv 2~3 h,共给药 4 周。结果显示,BP1001 可剂量依赖性减少伊马替尼耐药的 CML 细胞的复制,将达沙替尼对 CML 细胞的抑制作用增强至 2~6 倍;2 例 T315I 突变的 CML 患者,治疗过程中白血病细胞显著降低;证实 BP1001 具有抗伊马替尼耐药的 CML 细胞活性,且可增强达沙替尼的疗效。

## 4 CML 疾病进展相关研究

### 4.1 体细胞突变可预测 2 代 TKI 的治疗结局

Nteliopoulos 等<sup>[17]</sup> 共搜集了 100 份新近诊断

的 CML 患者样本,其中服用伊马替尼者 62 份,2 代 TKI 者 38 份,根据 3 个月 BCR-ABLIS 比例,分为应答患者 56 例,非应答患者 44 例。体细胞突变中,ASXL1、IKZF1、CREBBP 发生频率最高。多因素分析显示,Sokal 评分与体细胞突变的发生对临床结局具有负面影响。38 例服用 2 代 TKI 患者中,体细胞突变与体细胞突变联合 Sokal 评分对总生存期、无治疗生存、无进展生存(PFS)均无影响。生殖系突变对 2 代 TKI 治疗患者的总生存期、无治疗生存、PFS 均无影响。证实体细胞突变可预测伊马替尼治疗较差生存、药物治疗失败及疾病进展,并可筛选能从 2 代 TKI 一线治疗中获益的患者群体,2 代 TKI 似乎可以有效克服这些突变引入的较差预后,但需要在更大的患者队列中进一步验证。

### 4.2 一线 TKI 治疗 CML 患者诊断检出克隆演变的预后价值

细胞遗传学克隆演变(CE)对于 CML 而言是一类已知的风险因素,与较差的临床预后相关,但其预后重要性在 TKI 治疗中尚未明确。该研究中的主要途径异常包括 +8、+19、i17q 与其他 Ph 染色体。无 CE 患者 6 个月 CCyR 显著高于伴 CE 患者,但 3 个月 CHR、CCyR 累积发生率和 MMR 则无显著差异;2 组 MR4.0 与 MR4.5 发生率相近。诊断时其他细胞遗传学发现似乎并不影响 5 年疾病转变率、无治疗失败生存率、无事件生存率与总生存率。存在 CE 类型为“主要途径”或其他的染色体异常,对应答率及生存结局无影响。提示 CE 类型似乎不影响临床结局<sup>[18]</sup>。

### 4.3 BCR-ABL1 转录类型在尼洛替尼一线治疗的预后价值

大部分 CML 患者 BCR-ABL1 融合基因编码的融合蛋白有 e13a2(b2a2)或 e14a2(b3a2)两种主要连接方式。使用伊马替尼一线治疗的 CML 患者,e14a2 转录类型往往与更快更深的分子应答相关。而 BCR-ABL1 转录类型对于接受 2 代 TKI 治疗 CML 患者预后影响的信息较为有限。GIME-MA CML 工作组<sup>[19]</sup> 共纳入 328 例早期 CML-CP 患者,起始治疗为尼洛替尼 300 mg bid 或 400 mg bid,124 例 e13a2,174 例 e14a2,30 例以上 2 种类型均有。中位随访为 60 个月,e13a2 与 e14a2 患者比较,12 个月 MMR 分别为 66%、72%(P=0.244),36 个月 MR4.0 分别为 56%、66%(P=0.067)。兼具 2 种转录类型患者的应答与存活率与单纯 e14a2 患者相近,甚至要高于后者。此 2 组患者的 MMR 与 MR4 累积发生率显著高于单纯 e13a2 患者,但 PFS、总生存(OS)无显著差异。尽管 e13a2 类型患者呈现出低应答率与更差临床结局的趋势,但所观察到的差异较小且并不显著,需在更大的患者队列开展后续研究。

#### 4.4 EUTOS 长期生存评分在预测伊马替尼治疗亚洲 CML 患者疾病特异性死亡的作用与价值

Than 等<sup>[20]</sup> 回顾性分析了新加坡地区 2001-06-2014-11 在确诊 1 年内接受伊马替尼一线治疗的 134 例 CML-CP 患者,依据 ELTS 评分依次分为高危组、中危组、低危组,10 年 OS 分别为 50%、82%、93%,10 年 PFS 分别为 50%、84%、89%,10 年 CML 特异性死亡率分别为 43%、9%、3%。BIM 缺失与无 BIM 缺失患者相比,10 年 OS 分别为 75%、89% ( $P=0.014$ ),10 年 CML 特异性死亡率分别为 16%、4% ( $P=0.099$ )。证实 ELTS 评分可用于预测 CML 特异性死亡率并明确多种族亚洲 CML 高危患者,可利用遗传学评估 BIM 缺失多态性在非高危患者中进行进一步分层,明确长期生存与 CML 特异性死亡率劣势人群。

#### 4.5 NKG2D 基因多态性与达沙替尼对 CML 的疾病控制相关

NKG2D 是一种表达在 NK 细胞上的激活受体。近期相关研究在 NKG2D 基因 2 种单体型 LNK1 与 HNK1 间发现功能性 SNP。Hara 等<sup>[21]</sup> 分析了 31 例接受达沙替尼一线治疗的 CML 患者,发现具有 HNK1 单型的患者趋向实现更快、更高的 MR4.5 率(但无显著差异)。提示达沙替尼对 NKG2D HNK1 单体型 NK 细胞刺激强于 LNK1 单体型,可实现更快的深度分子学应答。因此,根据患者 NKG2D 单体型进行个体化用药对 CML 治疗可能具有重要意义,尤其是在 TKI 停药研究中考虑中止达沙替尼治疗时。

#### 4.6 外周调节性 T 细胞与达沙替尼达 DMR 的关系

NCT01464411 为一项开放标签、多中心、前瞻性 II 期临床研究<sup>[22]</sup>,旨在分析调节性 T 细胞 (Treg) 对患者的动态影响,及其在达沙替尼治疗中的作用。共纳入 2011-06-2012-06 收治的 52 例新诊断的 CML-CP 患者,服用达沙替尼 100 mg qd 治疗,最少随访 36 个月。共 2 例与 CML 无关的死亡,且无疾病进展。达沙替尼治疗 12 个月 Treg 细胞比与 DMR 有关,18 个月时差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。NK 细胞分化程度与治疗期 Treg 的比例呈负相关,提示达沙替尼抑制 Treg 对 NK 细胞的诱导分化有重要作用。长期结果显示达沙替尼作为新诊断的 CML-CP 的一线治疗方法,患者达到 DMR 的结果优异,且达沙替尼可能抑制与获 DMR 有关的外周血 Treg,这可作为预测重要治疗目标的一个预后标志物。

#### 4.7 实时分子学监测的意义

Klil-Drori 等<sup>[23]</sup> 纳入 246 例新诊断为 CML 的患者,通过启动 TKI 治疗后实时 PCR (tPCRs) 预测疾病,随访 25 个月。tPCRs 定义为第 2~4 个月,

第 11~13 个月和第 17~19 个月进行 PCR。证实进行 1~2 次 tPCRs 的患者与 25 个月达到 MMR 相关;进行 3 次 tPCRs 的患者达到 MMR 的比值比最高。tPCRs 可能会增加患者治疗依从性,帮助早期筛选治疗失败的患者更及时的转换 TKI。

#### 5 TKI 治疗安全性

Sam 等<sup>[24]</sup> 共纳入了 484 例 TKI 治疗的 CML 患者,中位随访 66 个月,心血管事件发生率为 53%,其中高血压(42%)最常见,其次是心律不齐(11%);动脉血栓事件发生率为 7%;与伊马替尼比较,2、3 代 TKI 心血管和动脉血栓事件的发病率更高,其中普纳帕尼 > 达沙替尼/尼洛替尼 > 伊马替尼;且年龄越大,风险越高。Franklin 等<sup>[25]</sup> 证实,尼洛替尼治疗的 CML 患者,II 型糖尿病或高血脂发生率显著高于达沙替尼。

#### 6 中国研究

##### 6.1 克服耐药的新星:PFKFB3 抑制剂、SKLB-518

Zhu 等<sup>[26]</sup> 研究显示,PFKFB3 抑制剂可显著增加 TKI 耐药 CML 细胞对 TKI 的敏感性,抑制 CML 细胞增殖,并显著改善肿瘤细胞移植小鼠的生存情况。

一些新的点突变可造成普纳替尼及其他 TKI 耐药,包括复合突变或 T315M 单突变,被称为高水平耐药突变。Wang 等<sup>[27]</sup> 发现 SKLB-518 2 个给药剂量(30、45  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )均可显著抑制肿瘤增殖,而普纳替尼 30  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  无法抑制;SKLB-518 45  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  可有效抑制 BCR-ABL1 下游靶点 (Crkl 及 Stat5),且在细胞与小鼠模型中均未发现严重毒性。

##### 6.2 附加染色体异常对 TKI 治疗预后的影响

Liu 等<sup>[28]</sup> 回顾性研究了 2004-06-2015-03 期间 TKI 治疗的 451 例 CML-CP 患者,发现与无  $\text{Ph}^+$  附加染色体异常 (ACA) 患者相比,有  $\text{Ph}^+$  ACA 患者的 CCyR 累积发生率更低,且实现 CCyR 的时间更长,均差异有统计学意义;但基线诊断时是否伴  $\text{Ph}^+$  ACA 对实现主要分子学应答无影响;治疗过程中出现  $\text{Ph}^+$  ACA 患者与  $\text{Ph}^-$  ACA 或无 ACA 患者相比,OS 相近 ( $P=0.115$ ),但 EFS 和 PFS 显著更短(均  $P<0.001$ )。证实诊断时或治疗过程中出现  $\text{Ph}^+$  ACA 对接受 TKI 治疗的 CML 患者预后具有负面影响。

##### 6.3 并发症特征对接受 TKI 治疗的 CML 患者工作、日常生活和健康相关生活质量的影响

Jiang 等<sup>[29]</sup> 问卷调查了 1143 例接受 TKI 治疗的 CML-CP 成年患者,27% 的患者伴有并发症,且在老年患者中更常见,其中 CCVD 和(或)代谢综合征是常见并发症。并发症显著影响患者工作、日常生活和健康相关生活质量 (HRQoL),改善医疗质量与 HRQoL 的 CML 患者中评估并发症特征至关

重要。

#### 6.4 患者与医师对 TKI 治疗 CML 的顾虑

Jiang 等<sup>[30]</sup>在 2015-09—2016-06 进行的一项匿名、非干预、横断面、多选项调查问卷结果显示,患者顾虑的主要问题有 TKI 的报销政策、费用及相关不良反应,以及日常生活和活动的顾虑、CML 疾病知识、实验室数据的解释。医师顾虑的主要问题 TKI 的选择、剂量调整、监测、TKI 仿制药的质量、原研和仿制药之间的换算问题。其中 TKI 报销政策、新药研发、TKI 停药、TKI 相关不良反应和长期疗效是 CML 患者与医师的主要顾虑点。二者顾虑点存在差异,医师应更加关注患者的顾虑点,以改善 CML 患者的诊疗质量并有助于和谐医患关系的建立。

综上所述,随着 TKI 治疗 CML 经验的增多,我们对这一疾病出现了许多新的观点及治疗对策。本次年会主要围绕 CML 治疗进展、优化 TKI 药物转换、TKI 治疗安全性及停药等主题进行汇报。总之,随着这一领域的研究不断深入,期待我们在 CML 治疗上取得更大的成功,总结出更精准、更科学、让更多患者获益的治疗手段。

#### 参考文献

- [1] Kadowaki N, Kawaguchi T, Kuroda J, et al. Discontinuation of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained deep molecular responses for at least 2 years: A multicenter phase 2 stop Nilotinib (Nilst) trial[C]. ASH, 2016, abstract 790.
- [2] Shah NP, Paquette R, Müller MC, et al. Treatment-free remission (TFR) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) and in stable deep molecular response (DMR) to Dasatinib—the Das-free study[C]. ASH, 2016, abstract 1895.
- [3] Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, et al. Discontinuation of Dasatinib after deep molecular response for over 2 years in patients with chronic myelogenous leukemia and the unique profiles of lymphocyte subsets for successful discontinuation; A prospective, multicenter Japanese trial (D-STOP Trial)[C]. ASH, 2016, abstract 791.
- [4] Hughes A, Clarkson J, White DL, et al. Enhanced natural killer and cytotoxic T lymphocyte responses, with decreased monocytic myeloid derived suppressor cells may promote treatment free remission in chronic myeloid leukaemia patients following tyrosine kinase inhibitor cessation[C]. ASH, 2016, abstract 1122.
- [5] Mahon FX, Richte J, Guilhot J, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response; Results of the Euro-Ski Trial[C]. ASH, 2016, abstract 787.
- [6] Pagliardini T, Franck E, Giraudie S, et al. Second TKI discontinuation in CML patients that failed first discontinuation and subsequently regained deep molecular response after TKI re-challenge[C]. ASH, 2016, abstract 788.
- [7] Goldberg S, Michallet M, Hehlmann R, et al. Tyrosine kinase inhibitor switching patterns during the first 12 months in simplicity, an observational study of chronic-phase chronic myeloid leukemia patients in routine clinical practice[C]. ASH, 2016, abstract 937.
- [8] Huang XJ, Jiang Q, Hu JD, et al. Long-term safety of dasatinib in chinese chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib-resistance or -intolerance; Results from a 6-year follow-up of a multicenter phase II study[C]. ASH, 2016, abstract 1928.
- [9] Yeung DT, Mbbs BSc. Upfront imatinib with selective early switching to nilotinib leads to excellent achievement of deep molecular response in chronic phase CML; 5 year (Final) analysis of the TIDEL-II study [C]. ASH, 2016, abstract 939.
- [10] Shibayama H, Kawaguchi T, Kuroda J, et al. Safety and efficacy of a switch to nilotinib in patients with CML-CP showing MMR to imatinib; Results of a multicenter phase II trial (NILSw Trial)[C]. ASH, 2016, abstract 1941.
- [11] Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Impact of age on efficacy, safety, and long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated in first-line with nilotinib; An analysis of the Gimema CML Working Party[C]. ASH, 2016, abstract 3068.
- [12] Miyamura K, Ohtake S, Ohnishi K, et al. Phase III randomized study of imatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia comparing standard dose-escalation with progressive dose-escalation (JALSG CML207 study)[C]. ASH, 2016, abstract 941.
- [13] Ilander M, Lähteenmäki H, Stromberg UO, et al. Effects of dasatinib and interferon- $\alpha$  combination treatment on the immune system in CML[C]. ASH, 2016, abstract 627.
- [14] Ghorab AN, Kantarjian HM, Jain P, et al. Cryptic philadelphia chromosome in newly diagnosed chronic phase CML (CML-CP): Clinical characteristics and treatment outcome after treatment with 5 TKI modalities[C]. ASH, 2016, abstract 3082.
- [15] Turner KA, Rothe K, Woolfson A, et al. Drug-insensitive CML stem/progenitor cells highly express key regulators of the hedgehog pathway and inhibition of the hedgehog pathway enhances their response to TKI treatment[C]. ASH, 2016, abstract 4236.
- [16] Ashizawa AT, Ohanian M, Cortes JE. BP1001, a novel therapeutic for chronic myelogenous leukemia [C]. ASH, 2016, abstract 4239.
- [17] Nteliopoulos G, Bazeos A, Gerrard G, et al. Somatic mutations in epigenetic modifiers identified using next generation sequencing (NGS) in diagnostic samples of

- CML-CP can predict poor outcome on imatinib which is abrogated by frontline 2G-TKI therapy[C]. ASH, 2016, abstract 1223.
- [18] Alhuraji A, Kantarjian HM, Jabbour EJ, et al. Prognostic value of clonal evolution at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors [C]. ASH, 2016, abstract 3064.
- [19] Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. Prognostic value of BCR-ABL1 transcript type in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with nilotinib [C]. ASH, 2016, abstract 3070.
- [20] Than H, Lye WK, Seow CH, et al. Genetic profiling augments prognostic value of the EUTOS long-term survival score for disease-specific mortality in imatinib-treated Asian chronic myeloid leukaemia patients [C]. ASH, 2016, abstract 3077.
- [21] Hara R, Onizuka M, Matsusita E, et al. NKG2D gene polymorphism is associated with disease control of chronic myeloid leukemia by dasatinib [C]. ASH, 2016, abstract 3091.
- [22] Yoshida C, Iriyama N, Najima Y, et al. Association of peripheral regulatory T cells with achievement of deep molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib-the final results of D-first study [C]. ASH, 2016, Abstract 1916.
- [23] Klil-Drori AJ, Azoulay L, Yin H, et al. Timely molecular monitoring and achievement of major molecular response in chronic myeloid leukemia [C]. ASH, 2016, abstract 3072.
- [24] Sam PY, Ahaneku H, Noguera-Gonzalez GM, et al. Cardiovascular events among patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors [C]. ASH, 2016, abstract 1919.
- [25] Franklin M, Burns L, Perez S, et al. Incidence of type II diabetes mellitus and hyperlipidemia in patients prescribed dasatinib or nilotinib as first or second line therapy for chronic myelogenous leukemia [C]. ASH, 2016, abstract 4766.
- [26] Zhu Y, Li JY, Qiao C, et al. PFKFB3 is a crucial target in the treatment of tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myelogenous leukemia [C]. ASH, 2016, abstract 3936.
- [27] Wang FJ, Niu T. A potent small molecule compound might overcome high level drug resistant mutations of BCR-ABL1 [C]. ASH, 2016, abstract 3942.
- [28] Liu B, Wang Y, Wei H, et al. Impact of additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone on prognosis of CML patients treated with tyrosine kinase inhibitors [C]. ASH, 2016, abstract 1926.
- [29] Jiang Q, Huang XJ, Yu L, et al. Co-morbidity profile influences work, daily life and health-related quality-of-life in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy [C]. ASH, 2016, abstract 1927.
- [30] Jiang Q, Yu L, Gale RP, et al. Patients' and physicians' concerns about tyrosine kinase-inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia [C]. ASH, 2016, abstract 3092.

(收稿日期:2017-01-24)