

尼洛替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓系白血病临床分析

许家健^{1△} 杜新¹ 楼瑾¹ 蔡云¹ 黄瑞宏¹ 李明¹ 卓家才¹

[摘要] 目的:探讨尼洛替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓系白血病(CML)的疗效及安全性。方法:收集伊马替尼治疗失败而接受尼洛替尼治疗的 10 例患者,其中慢性期 7 例,加速期 2 例,急变期 1 例。接受伊马替尼治疗的平均时间为 36.7 个月,停用原因为丧失疗效或未达主要分子学反应(MMR)7 例、进展至加速期或急变期 2 例、原发性耐药 1 例。4 例患者检测出 5 个点突变,其中 1 例慢性期患者检出 2 个突变点。10 例患者接受尼洛替尼的剂量均为 400 mg q12 h,每个月复查血常规,每 3 个月监测细胞遗传学及分子生物学缓解情况(FISH 及 RQ-PCR 法),定期监测肝肾功能、胰酶、电解质及心电图等,并记录有无皮疹、头痛等不良反应。结果:10 例患者接受尼洛替尼治疗的平均时间为 12.5(3~30)个月。8 例获得主要遗传学反应以上疗效,其中 5 例获得完全细胞遗传学反应,3 例获得 MMR。2 例加速期患者中,1 例恢复至慢性期并持续获得 MMR,1 例死亡。1 例急单变患者(Ph⁺伴附加染色体异常)获部分细胞遗传学反应后丧失疗效,最终死亡。不良反应依次为轻度皮疹 6 例、胆红素升高 3 例、转氨酶升高 2 例、头痛 1 例、血糖升高 1 例及 3/4 级血液学不良反应 1 例。结论:尼洛替尼结合 ABL 激酶的效价更高,选择性更强,能抑制除 T315I、Y253H、F359V/C 及 E255K/V 以外的致伊马替尼耐药的点突变,且不良反应少,可用于伊马替尼耐药及不耐受的慢性期或加速期 CML。

[关键词] 慢性髓系白血病;伊马替尼;耐药;尼洛替尼;疗效;安全性

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)07-0458-04

Efficacy and safety of nilotinib on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia

XU Jiajian DU Xin LOU Jin CAI Yun
HUANG Ruihong LI Ming ZHUO Jiakai

(Institute of Hematology, the Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, 518035, China)

Corresponding author: DU Xin, E-mail: duxingz@medmail.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of nilotinib on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML). **Method:** Ten CML patients resistant to imatinib changed to nilotinib therapy because of response lost or without MMR (7 cases), progressed to accelerated phase or blast phase (2 cases), primary resistance (1 case). Five BCR-ABL point mutations were detected in four patients. Two mutations were found in one patient with chronic phase. All of 10 patients were treated with nilotinib 400 mg q12 h. Regular physical examinations, analyses of blood, bone marrow or ECG were taken to observe the tolerance, the hematology, genetics and molecular responses. **Result:** After the follow-up of 12.5 months, 8 cases achieved MCyR including 5 cases achieved CCyR and 3 cases achieved MMR. One of 2 CML-accelerated phase patients returned to the chronic phase and achieved MMR, while the other one died. The CML-blastic phase patient with ACAs lost PCyR and died. The adverse events included rash (6 cases), hyperbilirubinemia (3 cases), ALT elevation (2 cases), headache (1 case), hyperglycemia (1 case), and grade 3/4 hematologic adverse event (1 case). **Conclusion:** Nilotinib is effective and well tolerated for the CML patients who failed imatinib therapy.

Key words chronic myeloid leukemia; imatinib; resistance; nilotinib; efficacy; safety

慢性髓系白血病(CML)是一种造血干细胞恶性克隆性疾病,其遗传学特征是出现 Ph 染色体,即 t(9;22)(q34;q11),形成 BCR-ABL 融合基因,其编码的 BCR-ABL 融合蛋白使酪氨酸激酶活性异常升高,激活下游的信号转导通路,导致细胞恶性增

殖。甲磺酸伊马替尼(IM)是第 1 代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),通过抑制酪氨酸激酶活化,从而抑制细胞增殖,诱导凋亡。但仍有 10%~20%服用 IM 的患者出现耐药而导致治疗失败^[1]。克服耐药的策略包括加大 IM 剂量,换用 2 代 TKI 如尼洛替尼或达沙替尼,异基因造血干细胞移植或参加临床试验等。其中,慢性期患者选择 2 代 TKI 的生存率优于异基因造血干细胞移植及其他治疗方法,进展期患者的缓解率及生存期则较差^[2]。我科近 2 年收

¹ 深圳市第二人民医院 深圳市血液病研究所(广东深圳, 518035)

[△] 现为汕头大学医学院在读硕士研究生(广东汕头, 515041)

通信作者:杜新, E-mail: duxingz@medmail.com.cn

治 10 例 IM 耐药后接受尼洛替尼治疗的 CML 患者,其疗效及不良反应报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

资料来源于我科 10 例在 IM 治疗失败后改用尼洛替尼的 CML 患者,男 6 例,女 4 例,平均年龄 44 岁。入组时 7 例处于慢性期,2 例处于加速期,1 例处于急变期(急单变);接受 IM 治疗的平均时间为 36.7 个月,更换原因为丧失疗效或未达主要分子学反应(MMR)7 例、进展至加速期或急变期 2 例、原发性耐药 1 例。4 例患者共检测出 5 个点突变,其中慢性期患者 3 例,1 例检出 Y253H、E255V 突变,1 例检出 D276G2 突变,1 例检出 F311I 突变;另外 1 例为加速期患者,检出 P441L 突变。

1.2 方法

10 例患者接受尼洛替尼的剂量均为 400 mg q12 h,在饭前至少 1 h 或饭后至少 2 h 服药。所有患者均每个月复查血常规,每 3 个月监测细胞遗传学及分子生物学缓解情况(FISH 及 RQ-PCR 法),定期监测肝肾功能、胰酶、电解质及心电图等,并随时记录有无皮疹、头痛等不良反应。

2 结果

截至 2012 年 7 月,10 例患者接受尼洛替尼治疗的平均时间为 12.5 个月(3~30 个月)。8 例获得主要遗传学反应(MCyR)以上疗效,其中 5 例获得完全细胞遗传学反应(CCyR),3 例获得 MMR。7 例慢性期患者未出现进展,3 例进展期患者中 2 例在治疗中死亡。1 例慢性期患者在获得部分细胞

遗传学反应(PCyR)后丧失疗效,并检出 F359I 突变,在治疗满 1 年时改用干扰素继而换用达沙替尼治疗。2 例加速期患者中,1 例恢复至慢性期并持续获得 MMR,1 例死亡。1 例急变期患者在治疗 6 个月时融合基因阳性率为 16%,获 PCyR,8 个月时骨髓像获完全缓解(期间联合化疗),但在 16 个月时复查骨髓提示复发,并检出 T315I 突变,使用尼洛替尼及化疗效果差,在治疗 18 个月后死亡。入组时 6 例未检出突变的患者,均获 PCyR 以上的疗效,其中 4 例获 CCyR,2 例获 MMR(包括 1 例由加速期回到慢性期的患者)。4 例检出突变的患者中,2 例获 PCyR,1 例获 MMR。4 例患者在尼洛替尼治疗过程中出现新的突变,其中 2 例为 T315I,1 例为 F359I,1 例为 L248V,均被认为是对尼洛替尼耐药的突变。

10 例患者中出现的非血液学不良反应依次为:轻度皮疹 6 例、胆红素升高 3 例、转氨酶升高 2 例、头痛 1 例、血糖升高 1 例,给予对症处理后上述症状可控制,其中急变期患者的谷丙转氨酶升高考虑与化疗有关。血液学不良反应方面,1 例出现 3/4 级的中性粒细胞及血小板减少;1 例出现全血细胞减少,考虑与病程有关。1 例在 IM 治疗时长期处于 1/2 级中性粒细胞减少的患者,在使用尼洛替尼后粒细胞恢复至正常范围。

10 例接受尼洛替尼治疗的患者信息(截至 2012 年 7 月)详见表 1。

3 讨论

尼洛替尼是第 2 代 TKI,其结合 ABL 激酶的

表 1 10 例接受尼洛替尼治疗的患者信息(截至 2012 年 7 月)

编号	性别	年龄/岁	疾病分期	IM 治疗时间/月	更换原因	基础突变	新发突变	尼洛替尼治疗时间/月	尼洛替尼最佳疗效	尼洛替尼相关不良反应(不注明为 1/2 级)
1	女	26	慢性期	48	丧失 MMR	D276G	L248V	3	MMR(3 个月)	无
2	女	53	慢性期	76	未达 MMR	F311I	NA	5	NA	3/4 级粒细胞、血小板减少
3	男	39	慢性期	41	丧失 CCyR	NA ³⁾	NA	8	CCyR	皮疹
4	男	58	慢性期	27	丧失 CHR ¹⁾	NA	NA	10	CCyR	无
5	男	61	慢性期	19	未达 MMR	NA	NA	12	MMR	皮疹、头痛、胆红素升高
6	男	50	慢性期	30	未达 CCyR	无	F359I	12(停药)	PCyR	皮疹
7	男	44	慢性期	52	丧失 CCyR	Y253H E255V	T315I ACA ²⁾	22	PCyR	胆红素升高、皮疹、谷丙转氨酶升高
8	女	33	加速期	17	原发耐药	P441L	ACA	6(死亡)	NA	全血细胞减少
9	男	43	加速期 [△]	24	疾病进展	无	NA	30	MMR(12 个月)	皮疹、胆红素、血糖升高
10	女	37	急变期	33	疾病进展	无	T315I ACA	17(死亡)	PCyR	皮疹、谷丙转氨酶升高

¹⁾CHR:完全血液学反应;²⁾ACA:附加染色体异常;³⁾NA:无数据。[△]该患者在接受尼洛替尼治疗后 2 个月恢复至慢性期。

能力为 IM 的 10~50 倍,可用于治疗慢性期或加速期的 IM 耐药及不耐受的 CML。Kantarjian 等^[3]研究尼洛替尼治疗慢性期的 IM 耐药/不耐受患者发现,大部分患者能在 1~3 个月获得 MCyRs,其 MCyR、CCyR 分别为 59%、44%,24 个月时的无进展生存率(PFS)、总生存率(OS)分别为 64%、87%,且入组时获得 CHR 的患者更容易、更早获得 CCyRs,PFS 也更高。本组中,慢性期患者在入组时 6 例处于 CHR,其 MCyR、CCyR 及 MMR 分别为 85.7%(6/7)、57.1%(4/7)、28.6%(2/7),无进展或死亡患者,说明尼洛替尼能有效治疗慢性期 IM 耐药患者。

进展期患者由于存在白细胞、血小板等改变,不易获得 CHR。Le Coutre 等^[4]报道,IM 耐药的加速期患者接受尼洛替尼治疗后的 CHR、MCyR 分别为 31%、32%,24 个月时的 PFS、OS 分别为 33%、70%。Giles 等^[5]报道将 136 例 CML 患者分为髓细胞急变期(MBP 组)105 例和淋巴细胞急变期(LBP)31 例,获得疗效的患者中,达 MCyR、MMR 的中位时间分别为 3 个月及 11 个月,约 12%恢复至慢性期;而 MBP 组、LBP 组的主要血液学反应、MCyR、CCyR 及 24 个月时的 OS 则较差,分别为 60% : 59%、38% : 52%、30% : 32%、32% : 10%,获得 MCyR 后的中位维持时间也只有 10.8 : 3.2 个月,需尽早行异基因造血干细胞移植。本组病例中 1 例加速期患者恢复至慢性期,并在 12 个月时获 MMR,另 1 例加速期患者未获缓解并死亡;1 例急变期患者在获得 PCyR 后也丧失疗效,最终死亡。与国外报道的结论一致,说明尼洛替尼治疗加速期及急变期的 IM 耐药患者疗效逐渐下降。

约一半的 IM 耐药患者能检出 BCR-ABL 基因突变,其中 30%~40%对 IM 耐药,20%对尼洛替尼耐药,进展期者比例稍高^[6]。这些患者中 24%在尼洛替尼治疗过程中出现新的突变。有基础突变者再发突变率更高,其中 E255K/V、T315I、F359C/V、G250E、Y253H 占 24%。体外实验中,尼洛替尼能抑制除 T315I、Y253H、F359V/C、E255K/V 以外的致 IM 耐药的点突变^[7-8]。也有 F311I/V、Q252H、A380S 等几个突变出现耐药的报道^[5,9]。有研究提出存在 T315I 突变的患者,虽然缓解率较低,但 2 年生存率与其他突变或无突变者无异^[10]。本组病例中 2 例检出 T315I 的患者均只获得 PCyR,其中先后检出 3 种耐药突变者,经尼洛替尼治疗 22 个月,虽只获 PCyR(FISH 法,半年点 BCR-ABL 阳性率 3.3%),但 RQ-PCR 较入组时基本稳定(6、12、18 个月时分别为 11.2%、6.4%、4.9%)。但通常认为,出现这些突变者在临床中更容易出现耐药,缓解率及 PFS 也比其他突变(敏感

突变及尚无相关数据的突变)差,缓解的持续时间也较短^[6,11]。本组中检出 F359I 的慢性期患者丢失 PCyR;存在 T315I 的急变期患者血液学复发,对此 2 例患者不得不考虑其他治疗方案。

耐药患者中 10%~20%出现克隆演化,即在治疗中出现 Ph 染色体外的其他染色体异常即 ACA,其 2 年的 OS 较一般患者明显下降^[12]。本组中 3 例检出 ACA,其中 2 例分别在治疗 6 个月及 17 个月时死亡,说明并发出现 ACA 的患者总生存率较差。

尼洛替尼不良反应较轻,很少出现胸腔积液,极少出现与伊马替尼交叉不耐受的现象^[13]。2 组多中心的临床研究中,3/4 级血液学不良反应占 30%~40%,最常见的是血小板减少(13%~22%)及中性粒细胞减少(10%~14%),需减量或停药处理,必要时使用相关刺激因子及血小板输注;3/4 级非血液学不良反应占 8.0%~11.6%,多为皮疹、感染、头痛及骨痛;3%~15%出现 3/4 级生化异常,包括高胆红素血症、肝酶、胰酶及血糖升高^[14-15]。少数患者出现 QT 间期延长超过 60 ms 或绝对值超过 500 ms,均不导致死亡。本组中皮疹发生率较高,经对症治疗后可耐受。胆红素升高与尿嘧啶二磷酸葡萄糖醛基转移酶有关,一般无需处理可自行恢复。本组中仅 1 例出现明显的 3/4 级粒细胞及血小板减少,说明尼洛替尼的耐受性尚可。

综上,尼洛替尼用于治疗 IM 耐药的 CML 患者是安全并有效的,尤其能使大部分无 T315I、Y253H、F359V/C、E255K/V 突变的慢性期及加速期患者受益。急变期患者应根据既往疗效及检出的突变来选择合适的 TKI 联合化疗,并及早进行异基因造血干细胞移植。尼洛替尼的不良反应通常较轻,呈自限性,经减量或对症治疗后可耐受,适合长期用药。

参考文献

- [1] HUGHES T P, HOCHHAUS A, BRANFORD S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) [J]. *Blood*, 2010, 116: 3758—3765.
- [2] RJIAN H, OBRIEN S, TALPAZ M, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure [J]. *Cancer*, 2007, 109: 1556—1560.
- [3] KANTARJIAN H M, GILES F J, BHALLA K N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results [J]. *Blood*, 2011, 117: 1141—1145.
- [4] 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: 1189—1194.

[5] 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: 959—962.

[6] HUGHES T, SAGLIO G, BRANFORD S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4204—410.

[7] OHARE T, EIDE C A, DEININGER M W. BCR-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2007, 110: 2242—2249.

[8] REDAELLI S, PIAZZA R, ROSTAGNO R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 469—471.

[9] CORTES J, JABBOUR E, KANTARJIAN H, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2007, 110: 4005—4011.

[10] JABBOUR E, KANTARJIAN H, JONES D, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy [J]. *Blood*, 2008, 112: 53—55.

[11] BRANFORD S, MELO J V, HUGHES T P. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter[J]? *Blood*, 2009, 114: 5426—5435.

[12] KIM T D, TÜRKMEN S, SCHWARZ M, et al. Impact of additional chromosomal aberrations and BCR-ABL kinase domain mutations on the response to nilotinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2010, 95: 582—588.

[13] CORTES J E, HOCHHAUS A, LE COUTRE P D, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib[J]. *Blood*, 2011, 117: 5600—5606.

[14] KOREN-MICHOWITZ M, LE COUTRE P, DUYS-TER J, et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant[J]. *Cancer*, 2010, 116: 4564—4572.

[15] NICOLINI F E, TURKINA A, SHEN Z X, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase [J]. *Cancer*, 2012, 118: 118—126.

(收稿日期: 2012-09-29)

(上接第 457 页)

[5] GREENBERG P L, ATTAR E, BENNETT J M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 30—56.

[6] ROSE C, BRECHIGNAC S, VASSILIEF D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multi-center study by the GFM [J]. *Leuk Res*, 2010, 34: 864—870.

[7] LEITCH H A, CHAN C, LEGER C S, et al. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis[J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 1380—1386.

[8] NEUKIRCHEN J, FOX F, KÜNDGEN A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy — a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 1067—1070.

[9] ALESSANDRINO E P, DELLA PORTA M G, BACIGALUPO A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study [J]. *Haematologica*, 2010, 95: 476—484.

[10] KATAOKA K, NANNYA Y, HANGAISHI A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on non-relapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 195—204.

[11] ARMAND P, SAINVIL M M, KIM H T, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? [J]. *Am J Hematology*, 2012, 87: 569—572.

[12] 谢芳, 赵明峰, 李玉明, 等. 铁过载诱导活性氧物质生成对骨髓造血功能影响的体外实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(9): 606—609.

[13] CHAN L. Iron overload and haematopoiesis in MDS: does blood transfusion promote progression to AML [J]. *Leuk Res*, 2009, 33: S112—S113.

[14] MEERPOHL J J, ANTES G, RÜCKER G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 10: CD007461.

(收稿日期: 2013-05-23)