

初发慢性髓性白血病慢性期不同年龄患者临床特征、治疗和结局

彭楠 窦雪琳 于露 秦亚溱 石红霞 赖悦云 侯悦 黄晓军 江倩

北京大学人民医院, 北京大学血液病研究所, 国家血液系统疾病临床医学研究中心
100044

通信作者: 江倩, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探讨初发慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)不同年龄患者的临床特征、治疗和结局。方法 回顾性分析2006年1月至2019年12月在北京大学人民医院确诊的 ≥ 14 岁初诊酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一线治疗的CML-CP连续病例。结果 共收集957例患者, 男性597例(62.4%), 中位年龄40(14~83)岁。按年龄分为 < 40 岁组(470例, 49.1%)、40~59岁组(371例, 38.8%)和 ≥ 60 岁组(116例, 12.1%)。随年龄增长, 初诊时脾大($P < 0.001$)、 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ ($P < 0.001$)、贫血($P < 0.001$)、 $PLT < 450 \times 10^9/L$ ($P = 0.022$)、外周血原始细胞比例高($P = 0.010$)和具有Ph染色体附加异常($P = 0.006$)的患者比例降低, 有合并症($P < 0.001$)、Sokal积分中/高危($P < 0.001$)和初始选择伊马替尼($P < 0.001$)的患者比例增高。而性别、ELTS危险度分布在各年龄组间差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。多因素分析显示, ≥ 60 岁仅是影响患者总生存(OS)的不利因素($OR = 3.7$, 95% CI 1.5~9.2, $P = 0.005$), 年龄与治疗反应和其他结局无显著相关性。TKI治疗中, 随年龄增长, 非血液学不良反应发生率显著增加($P < 0.001$), 而血液学不良反应发生率相似。随访末期, 随年龄增长, 仍服用伊马替尼($P = 0.026$)和服用减量TKI($P < 0.001$)的患者比例显著增加。结论 初发CML-CP不同年龄组患者的临床特征、TKI用药选择和剂量、治疗反应、OS期和非血液学不良反应发生率存在差异。

【关键词】 白血病, 髓性, 慢性; 年龄; 酪氨酸激酶抑制剂; 临床特征; 治疗结局

基金项目: 国家自然科学基金(81770161、81970140)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.003

Clinical characteristics, treatment pattern, and outcomes in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase by age

Peng Nan, Dou Xuelin, Yu Lu, Qin Yazhen, Shi Hongxia, Lai Yueyun, Hou Yue, Huang Xiaojun, Jiang Qian
Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, treatment patterns, and outcomes in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase (CML-CP) by age. **Methods** Clinical data of consecutive ≥ 14 years old newly diagnosed CML-CP patients were retrospectively analyzed. **Results** This study included 957 patients. Of the patients, 597 (62.4%) were male. The median age was 40 years (range, 14 - 83 years). The patients were stratified into three age groups: < 40 years ($n = 470$; 49.1%), 40 - 59 years ($n = 371$; 38.8%), and ≥ 60 years ($n = 116$; 12.1%). The proportions of the patients who had splenomegaly ($P < 0.001$), $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ ($P < 0.001$), anemia ($P < 0.001$), $PLT < 450 \times 10^9/L$ ($P = 0.022$), more blasts in the blood ($P = 0.010$), and clonal chromosome abnormalities in Philadelphia chromosome-positive cells ($P = 0.006$) at diagnosis significantly decreased with age. However, the proportions of those with comorbidities ($P < 0.001$), intermediate or high Sokal risk ($P < 0.001$), and receiving imatinib as front-line therapy ($P < 0.001$) significantly increased with age. No significant differences in gender and the EUTOS Long-Term Survival risks were noted across the three age groups. The multivariate analysis showed that ≥ 60 years was an adverse predictor for overall survival. However, age was not significantly associated with tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy responses and other outcomes. The incidences of nonhematological toxicity were significantly increased with age during TKI therapy ($P < 0.001$). However, those of hematological toxicity was similar across the three age groups.

The proportions of the patients maintaining imatinib therapy ($P=0.026$) and receiving low-dose TKI therapy ($P<0.001$) significantly increased with age at the end of follow-up. **Conclusions** Significant differences exist in clinical characteristics, TKI response, overall survival rates, and nonhematological toxicity among newly diagnosed CML-CP patients of different ages.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic; Age; Tyrosine kinase inhibitors; Clinical characteristics; Outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770161, 81970140)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.003

慢性髓性白血病(CML)的发病率随年龄增长而升高,西方国家中位发病年龄为 57~67 岁,而亚洲中位发病年龄 < 50 岁,我国为 45~50 岁^[1-5]。国外研究显示,随年龄增长,CML 慢性期(CP)患者合并症、合并用药增多,脾大者减少,Sokal 积分中/高危患者比例增加^[6-10]。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世使各年龄 CML 患者预期寿命接近正常人^[11]。国外学者发现,接受 TKI 治疗后不同年龄组患者获得细胞遗传学和分子学反应的比例相似^[8-9],随年龄增长,非 CML 相关死亡率增高,而 CML 相关死亡率相似^[8-10],而且,TKI 不良反应发生率、减量或中断 TKI 的患者比例增高^[8, 12-13],但国内缺乏相关研究。为此,我们回顾性分析本中心病例资料,分析不同年龄组初诊 CML-CP 患者的临床特征、TKI 治疗反应、结局及不良反应。

病例与方法

一、病例

回顾性分析 2006 年 1 月至 2019 年 12 月在北京大学人民医院确诊、年龄 ≥ 14 岁、确诊后 6 个月内接受 TKI 作为一线治疗的 CML-CP 连续病例。收集初诊患者人口学资料、血细胞计数、外周血和骨髓原始细胞比例、外周血嗜碱性粒细胞比例、Sokal 和 ELTS 危险度分层、TKI 种类和剂量、治疗反应、结局和 TKI 相关不良反应。

二、诊断分期

参照 MD Anderson 癌症中心的 CML 诊断和分期标准^[14]。

三、治疗

根据患者的年龄、疾病危险度、合并症、合并用药和经济情况等因素,由患者和医师共同决定一线 TKI 用药选择,采用标准剂量 TKI,包括伊马替尼 400 mg 每日 1 次、尼洛替尼 300 mg 每日 2 次或达沙替尼 100 mg 每日 1 次。治疗中根据治疗反应和(或)不良反应等调整 TKI 剂量或类型。

四、监测指标

参照 2006 年欧洲白血病网(ELN)^[15]、2009 年 ELN^[16]、2013 年 ELN 推荐^[17]及《中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014 年版)》^[18]进行治疗反应监测。

1. 血液学:每 1~2 周进行血细胞计数和分类,直至达到完全血液学反应(CHR)后,每 3 个月进行 1 次。

2. 细胞遗传学:每 3 个月采用染色体 G 显带法进行骨髓细胞遗传学分析,直至达到完全细胞遗传学反应(CCyR)后,每 12~18 个月进行 1 次。

3. 分子学:每 3 个月通过实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)检测外周血 BCR-ABL 转录本水平,以 ABL 为内参基因,ABL 拷贝数 > 32 000。直至获得主要分子学反应(MMR)后,每 3~6 个月进行 1 次。

五、评估指标

1. 治疗反应:依照 2013 年 ELN 推荐^[17],定义 CHR、CCyR、MMR 和分子学反应 4.5(MR4.5);TKI 早期反应包括最佳、警告和失败。

2. 治疗结局:①无治疗失败生存(FFS)期:从开始 TKI 治疗直至治疗失败或末次随访的时间;②无疾病进展生存(PFS)期:从开始 TKI 治疗直至进展到加速期/急变期、死亡或末次随访的时间;③总生存(OS)期:从开始 TKI 治疗直至死亡或末次随访的时间;④CML 相关生存期:从开始 TKI 治疗直至 CML 相关死亡(CML 进展为加速期/急变期之后死亡)或末次随访的时间^[19]。

3. 不良反应:血液学不良反应:依照美国国立卫生研究院/美国国家癌症研究所发布的常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.03 版本),白细胞和血小板减少 ≥ 3 级分别为 $WBC < 2.0 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 。非血液学不良反应未进行分级,仅作分类描述。

六、随访

采用门诊或电话联系的方式随访,随访截止时间为 2020 年 8 月。

七、统计学处理

人口学和临床特征采用描述性统计学分析。

组间比较时,连续变量进行Kruskal-Wallis非参数检验,分类变量进行卡方检验。对于CCyR、MMR和MR4.5获得时间以及FFS、PFS、OS和CML相关生存期,采用Kaplan-Meier生存曲线分析,Log-rank检验进行组间比较;将不同年龄组和单因素分析时 $P < 0.2$ 的变量纳入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用SPSS 22.0统计学软件。

结 果

一、患者特征

共收集957例初发CML-CP连续病例的患者资

料,中位年龄为40(14~83)岁,男性597例(62.4%),按年龄分为14~39岁组(470例,49.1%)、40~59岁组(371例,38.8%)和 ≥ 60 岁组(116例,12.1%)。随年龄增长,初诊时脾大($P < 0.001$)、 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ ($P < 0.001$)、贫血($P < 0.001$)、 $PLT < 450 \times 10^9/L$ ($P = 0.022$)、外周血原始细胞比例高($P = 0.010$)和具有Ph染色体附加异常($P = 0.006$)的患者比例显著降低,有合并症($P < 0.001$)和Sokal积分中/高危($P < 0.001$)患者比例显著增高,而性别、ELTS危险度、外周血嗜碱性粒细胞比例和骨髓原始细胞比例等在各年龄组间差异无统计学意义(表1)。

表1 初发慢性髓性白血病慢性期患者各年龄组特征

特征	全部患者 (957例)	年龄			χ^2 值/Z值	P值
		<40岁 (470例)	40~59岁 (371例)	≥ 60 岁 (116例)		
年龄[岁, M(范围)]	40(14~83)	29(14~39)	48(40~59)	64(60~83)		
男性[例(%)]	597(62.4)	300(63.8)	232(62.5)	65(56.0)	2.415	0.299
有合并症[例(%)]	332(34.7)	96(20.4)	151(40.7)	85(73.3)	124.355	<0.001
Sokal危险度[例(%)]					42.500	<0.001
低危	437(45.7)	249(53.0)	165(44.5)	23(19.8)		
中危	284(29.7)	118(25.1)	115(31.0)	51(44.0)		
高危	159(16.6)	68(14.5)	64(17.3)	27(23.3)		
未知	77(8.0)	35(7.4)	27(7.3)	15(12.9)		
ELTS危险度[例(%)]					6.231	0.398
低危	589(61.5)	288(61.3)	236(63.6)	65(56.0)		
中危	219(22.9)	112(23.8)	78(21.0)	29(25.0)		
高危	72(7.5)	35(7.4)	30(8.1)	7(6.0)		
未知	77(8.0)	35(7.4)	27(7.3)	15(12.9)		
脾脏可触及肿大[例(%)]	487(50.9)	284(60.4)	172(46.4)	31(26.7)	49.360	<0.001
WBC[例(%)]					48.508	<0.001
$<100 \times 10^9/L$	440(46.0)	173(36.8)	191(51.5)	76(65.5)		
$\geq 100 \times 10^9/L$	502(52.5)	289(61.5)	178(48.0)	35(30.2)		
未知	15(1.6)	8(1.7)	2(0.5)	5(4.3)		
HGB[例(%)]					33.877	<0.001
$<120 g/L$	482(50.4)	267(56.8)	178(48.0)	37(31.9)		
$\geq 120 g/L$	455(47.5)	191(40.6)	191(51.5)	73(62.9)		
未知	20(2.1)	12(2.6)	2(0.5)	6(5.2)		
PLT[例(%)]					11.393	0.022
$<450 \times 10^9/L$	545(56.9)	275(58.5)	220(59.3)	50(43.1)		
$\geq 450 \times 10^9/L$	390(40.8)	185(39.4)	144(38.8)	61(52.6)		
未知	22(2.3)	10(2.1)	7(1.9)	5(4.3)		
外周血原始细胞比例[%, M(范围)]	1(0~14)	1(0~13)	1(0~14)	0(0~11)	9.157	0.010
骨髓原始细胞比例[%, M(范围)]	2(0~13)	2(0~13)	2(0~13)	1(0~10)	1.898	0.387
外周血嗜碱性粒细胞比例[%, M(范围)]	4(0~19)	4(0~19)	4(0~19)	4(0~19)	0.497	0.780
Ph染色体附加异常[例(%)]					14.270	0.006
是	25(2.6)	7(1.5)	17(4.6)	1(0.9)		
否	864(90.3)	434(92.3)	329(88.7)	101(87.1)		
未知	68(7.1)	29(6.2)	25(6.7)	14(12.1)		

二、TKI 用药

全部患者的一线 TKI 选择包括伊马替尼 836 例 (87.4%)、尼洛替尼 107 例 (11.2%)、达沙替尼 14 例 (1.5%)。随年龄增长,初始接受伊马替尼患者比例 ($P < 0.001$) 显著增高,而选择原研药或仿制药的比例差异无统计学意义 ($P = 0.145$)。

中位治疗 55 (3~173) 个月,169 例 (17.7%) 患者换药,在 <40 岁 (86 例,18.3%)、40~59 岁 (68 例,18.3%)、≥60 岁 (15 例,12.9%) 三组间差异无统计学意义 ($P = 0.362$)。截至末次随访,912 例 (98.0%) 患者仍服用 TKI,包括伊马替尼 711 例 (78.0%)、尼洛替尼 132 例 (14.5%)、达沙替尼 63 例 (6.9%)、临床试验用药 6 例 (0.7%);移植 19 例 (2.0%)。653 例 (72.1%) 仍接受标准剂量 TKI 治疗,229 例 (25.3%) 服用减低剂量 TKI 治疗。随年龄增长,服用伊马替尼 ($P = 0.026$) 和减低剂量 TKI ($P < 0.001$) 的患者比例显著增高。各年龄组初始和随访末期 TKI 用药与剂量见表 2。

三、治疗反应

1. 血液学反应:TKI 治疗期间,922 例 (96.3%) 患者获得 CHR,<40 岁、40~59 岁、≥60 岁三个年龄

组间差异无统计学意义 (分别为 96.8%、96.0%、95.7%, $P = 0.880$)。

2. 细胞遗传学和分子学反应:全部患者中位治疗时间为 55 (3~173) 个月,其中 <40 岁、40~59 岁和 ≥60 岁三组分别为 60 (4~169) 个月、54 (3~173) 个月和 43 (3~171) 个月 ($P = 0.028$)。累计获得 CCyR 患者 892 例,可评估获得 CCyR 时间患者 889 例;在转录本类型 b2a2 和 (或) b3a2 患者中,累计获得 MMR 患者 768 例,可评估 MMR 和 MR4.5 获得时间者分别为 759 例和 407 例。<40 岁、40~59 岁和 ≥60 岁三组 7 年累积 CCyR 获得率分别为 99.5%、97.8%、100.0%,MMR 获得率分别为 98.9%、94.5%、96.8%,差异无统计学意义 (P 值分别为 0.692 和 0.898),7 年累积 MR4.5 获得率三组分别为 59.6%、71.4%、69.1% ($P = 0.022$),<40 岁组与 40~59 岁组比较,差异有统计学意义 ($P = 0.006$),与 ≥60 岁组比较差异无统计学意义 ($P = 0.331$)。

3. 早期治疗反应:TKI 治疗 3 个月达到最佳患者 726 例 (75.9%),警告 148 例 (15.5%),失败 74 例 (7.7%)。随年龄增长,达到最佳患者比例显著增高 (70.4%、80.1%、84.5%),警告 (19.8%、12.4%、7.8%) 和失败 (8.9%、6.2%、7.8%) 患者比例显著下降 ($P = 0.003$)。

四、治疗失败、疾病进展和生存

观察期内,204 例 (21.3%) 患者发生治疗失败,51 例 (5.3%) 疾病进展,31 例 (3.2%) 死亡。<40 岁组中,12 例死亡患者均死于疾病进展;40~59 岁组中,2 例死于非 CML 原因 (1 例乳腺癌,1 例死因不明),8 例死于疾病进展;≥60 岁组中,4 例死于非 CML 原因 (结肠癌、食道癌、脑出血和死因不明各 1 例),5 例死于疾病进展。随年龄增长,三组患者发生治疗失败 (21.1%、20.8% 和 24.1%, $P = 0.729$) 和疾病进展 (5.5%、5.4% 和 4.3%, $P = 0.869$) 比例差异无统计学意义,而病死率 (2.6%、2.7% 和 7.8%, $P = 0.013$) 显著增高;7 年 FFS 率 (77.4%、76.6% 和 69.5%, $P = 0.608$)、PFS 率 (93.8%、93.1% 和 94.9%, $P = 0.924$) 和 CML 相关 OS 率 (96.8%、97.3% 和 93.6%, $P = 0.361$) 差异无统计学意义,但 7 年 OS 率在 ≥60 岁组显著降低 (96.8%、96.9% 和 89.8%, $P = 0.005$)。

五、不良反应

1. 血液学不良反应:根据 CTCAE 分级,143 例 (14.9%) 患者发生了 ≥3 级血液学不良反应,其中 ≥3 级白细胞减少、血小板减少和白细胞、血小板同时

表 2 慢性髓性白血病慢性期患者初始和随访末期酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 用药与剂量 [例 (%)]

用药与剂量	例数	<40 岁 (470 例)	40~59 岁 (371 例)	≥60 岁 (116 例)	<i>P</i> 值
初始 TKI					<0.001
伊马替尼	836	393(83.6)	330(88.9)	113(97.4)	
尼洛替尼	107	65(13.8)	39(10.5)	3(2.6)	
达沙替尼	14	12(2.6)	2(0.5)	0(0)	
随访末期 TKI					0.026
伊马替尼	711	335(74.6)	279 (79.0)	97(88.2)	
尼洛替尼	132	79(17.6)	44(12.5)	9(8.2)	
达沙替尼	63	30(6.7)	29(8.2)	4(3.6)	
临床试验用药	6	5(1.1)	1(0.3)	0(0)	
伊马替尼					<0.001
≤300 mg/d	160	54(16.1)	70(25.0)	36(37.1)	
400 mg/d	531	269(80.3)	202(72.4)	60(61.9)	
≥600 mg/d	20	12(3.6)	7(2.5)	1(1.0)	
尼洛替尼					0.066
≤450 mg/d	46	22(27.8)	18(40.9)	6(66.7)	
600 mg/d	83	56(70.9)	24(54.5)	3(33.3)	
800 mg/d	3	1(1.3)	2(4.5)	0(0)	
达沙替尼					0.050
≤75 mg/d	23	6(20.0)	14(48.3)	3(75.0)	
100 mg/d	39	24(80.0)	14 (48.3)	1(25.0)	
140 mg/d	1	0(0)	1(3.4)	0(0)	

减少分别为48例(5.0%)、103例(10.8%)和13例(1.4%)。≥3级血液学不良反应(15.1%、15.1%和13.8%, $P=0.934$)、≥3级白细胞减少(4.9%、5.7%和3.4%, $P=0.626$)、≥3级血小板减少(10.6%、11.3%和9.5%, $P=0.850$)、≥3级白细胞和血小板同时减少(1.3%、1.9%和0, $P=0.302$)发生率在各年龄组间差异均无统计学意义(图1)。

2. 非血液学不良反应:353例(36.9%)患者发生了非血液学不良反应。随年龄增长,非血液学不良反应发生率显著升高(32.1%、37.7%和53.4%, $P<0.001$),其中,眶周及肢体水肿(8.7%、19.7%和27.6%, $P<0.001$)、乏力(3.0%、5.9%和12.9%, $P<0.001$)最为显著,皮疹呈增高趋势(6.8%、9.4%和12.9%, $P=0.081$),而肌肉/骨关节疼痛的发生率显著下降(15.7%、10.5%和8.6%, $P=0.028$),头痛呈减低趋势(2.1%、0.5%和0, $P=0.052$)(图1)。

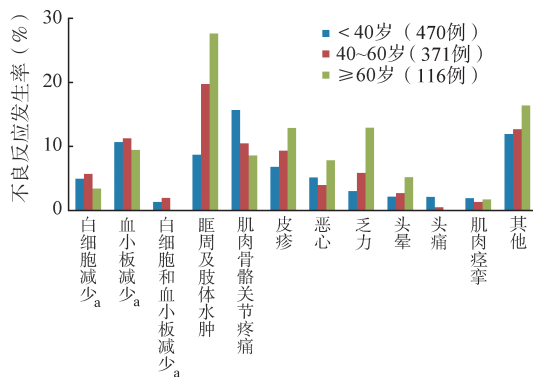


图1 不同年龄组慢性髓性白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂不良反应发生率(≥3级)

六、TKI治疗反应和结局的影响因素分析

为识别与细胞遗传学和分子学反应相关影响因素,对性别、年龄、Sokal或ELTS危险度、初诊时WBC、HGB、外周血嗜碱性粒细胞比例、有无Ph染色体附加异常、有无合并症、一代或二代TKI、治疗3个月时TKI反应、是否发生3~4级血液学不良反应进行单因素分析。多因素分析显示,年龄不影响细胞遗传学和分子学反应的获得,而初诊WBC≥100×10⁹/L、服用伊马替尼而非二代TKI和治疗3个月时为非最佳反应是影响细胞遗传学和分子学反应的共同不利因素,女性与获得MMR、MR4.5显著相关,而3~4级血液学不良反应是获得MMR和MR4.5的不利因素,HGB<120 g/L是获得MMR的不利因素,分别纳入Sokal和ELTS危险度,高危分别是获得MMR和CCyR的不利因素,其余结果相似

(表3、4)。

为识别与结局相关的因素,单因素分析纳入因素同前文所述,多因素分析显示,≥60岁是影响患者OS的不利因素;此外,ELTS高危组和治疗3个月时为失败反应是影响患者FFS、PFS和OS的共同不利因素,ELTS中危组是影响患者FFS的不利因素(表3),ELTS高危组是影响患者CML相关OS的不利因素($OR=3.0$, 95% CI 1.1~8.7, $P=0.038$)。但如果将Sokal危险度取代ELTS进行分析,Sokal中危组是影响患者PFS的不利因素,但Sokal危险度不影响OS和CML相关OS,其余结果相似(表4)。

讨 论

本研究回顾性分析957例14~83岁初发CML-CP连续病例的特征和治疗结局。随年龄增长,初诊时脾大、WBC≥100×10⁹/L、贫血、PLT<450×10⁹/L、外周血原始细胞比例高和具有Ph染色体附加异常的患者比例降低,有合并症、Sokal中/高危和初始选择伊马替尼的患者比例增高。而性别、ELTS危险度在各年龄组间差异无统计学意义。多因素分析显示,≥60岁组OS率显著降低,而其他治疗反应和结局与年龄无关。TKI治疗中,随年龄增长,非血液学不良反应发生率、仍服用伊马替尼和服用减量TKI的比例显著增加。

西方国家CML的中位发病年龄为57~67岁,≥70岁患者超过20%,而亚洲和非洲的中位发病年龄<50岁,亚洲≥60岁患者占13.1%,我国中位发病年龄45~50岁^[1-5,20]。本研究患者诊断时的中位年龄为40岁,≥60岁患者占12.1%,≥60岁组的中位年龄为64岁,本研究患者的中位发病年龄较西方国家低,与亚洲的中位发病年龄及特征分布一致。并且,与国外报道相似^[6-10],本研究中初诊CML-CP患者临床特征分析提示,随年龄增长,初诊时脾大、WBC≥100×10⁹/L、贫血、外周血原始细胞比例高的患者比例降低,提示疾病的增殖侵袭程度逐渐降低。

2020年ELN CML管理推荐指出,尽管ELTS和Sokal危险度评分计算采用相同变量,ELTS评分缩小年龄对预后的影响,更被ELN推荐适用于接受TKI治疗的CML-CP患者^[2]。尽管ELTS评分出自一线接受伊马替尼的患者,但也有研究发现它可适用于二代TKI作为一线治疗的患者^[21]。本研究包括一线采用伊马替尼和二代TKI治疗的CML-CP患

表 3 慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应和结局的多因素分析结果(纳入 ELTS 危险度)

因素	CCyR		MMR		MR4.5		FFS		PFS		OS	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
年龄												0.010
< 40 岁(参照组)												
40 ~ 59 岁											1.2 (0.5 ~ 2.8)	0.735
≥60 岁											3.7 (1.5 ~ 9.2)	0.005
女性			1.3 (1.1 ~ 1.6)	0.001	1.2 (1.0 ~ 1.5)	0.043						
ELTS 危险度		0.058						0.004		0.006		0.018
低危(参照组)												
中危	0.9 (0.8 ~ 1.1)	0.364					1.6 (1.1 ~ 2.2)	0.010	1.1 (0.5 ~ 2.4)	0.758	1.3 (0.5 ~ 3.2)	0.616
高危	0.7 (0.5 ~ 0.9)	0.018					1.9 (1.3 ~ 3.0)	0.003	3.1 (1.5 ~ 6.6)	0.003	3.7 (1.4 ~ 9.4)	0.007
WBC ≥ 100 × 10 ⁹ /L	0.8 (0.7 ~ 1.0)	0.010	0.7 (0.6 ~ 0.8)	<0.001	0.4 (0.4 ~ 0.6)	<0.001						
HGB < 120 g/L			0.7 (0.6 ~ 0.8)	<0.001								
初始服用二代 TKI	1.6 (1.3 ~ 2.0)	<0.001	1.7 (1.4 ~ 2.2)	<0.001	1.4 (1.0 ~ 1.9)	0.041						
3 ~ 4 级血液学不良 反应			0.7 (0.6 ~ 0.9)	0.003	0.7 (0.5 ~ 1.0)	0.027						
TKI 治疗 3 个月疗效 最佳(参照组)		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.001
警告	0.5 (0.4 ~ 0.6)	<0.001	0.5 (0.4 ~ 0.6)	<0.001	0.5 (0.4 ~ 0.7)	<0.001	2.8 (1.9 ~ 4.2)	<0.001	1.4 (0.6 ~ 3.5)	0.437	1.2 (0.4 ~ 3.8)	0.763
失败	0.2 (0.1 ~ 0.2)	<0.001	0.2 (0.1 ~ 0.3)	<0.001	0.1 (0.1 ~ 0.4)	<0.001	17.0 (11.4 ~ 25.1)	<0.001	8.6 (4.3 ~ 17.1)	<0.001	4.9 (2.1 ~ 11.7)	<0.001

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.5:分子学反应 4.5;FFS:无治疗失败生存;PFS:无疾病进展生存;OS:总生存;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

者,我们发现随年龄增长,患者 Sokal 中/高危比例显著增加,而当采用 ELTS 进行危险度评估时,各年龄组间危险度分布差异无统计学意义。并且,ELTS 高危组是 OS 和 CML 相关 OS 的不利因素,而 Sokal 危险度不影响 TKI 治疗结局,显示出 ELTS 评分比 Sokal 更适合评估 CML-CP 危险度,支持 ELN 的推荐。

结合中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南(2020 年版)推荐,老年 CML 患者首选药物是伊马替尼^[22]。本研究的药物治疗结果符合指南推荐,随年龄增长,服用伊马替尼的患者比例显著增加。注意应充分考虑患者因素(疾病分期和危险度、合并症和合并用药、治疗目标、经济能力等)和药物因素(有效性、安全性、价格等),选择最合适的 TKI。

Latagliata 等^[8]和 Gugliotta 等^[9]的研究显示,≥

65 岁和 < 65 岁 CML-CP 患者一线伊马替尼治疗后 CCyR 和 MMR 差异无统计学意义。ENEST1st 研究中,根据初诊 CML-CP 患者年龄分为 4 组,经一线尼洛替尼治疗后发现,≥75 岁 Sokal 高危、18 ~ 39 岁 Sokal 中危患者的 MR4 获得率低^[13]。另有研究报道,青少年由于心理(叛逆期)、环境变化、同伴压力等因素,服药依从性差,可能导致青少年深度分子学反应获得率低,从而可能 7 年累积 MR4.5 获得率在 < 40 岁组最低^[23-25]。本研究中多因素分析发现,年龄与治疗反应的获得率无关,与文献报道相似。数项研究证实,OS 率随年龄增长而降低,但 CML 相关生存率差异无统计学意义^[7,9-10]。本研究也有同样发现:随年龄增长,患者合并疾病更多,导致非 CML 相关死亡更多,多因素分析亦显示 ≥60 岁是影响患

表 4 慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应和结局的多因素分析结果(纳入 Sokal 危险度)

因素	CCyR		MMR		MR4.5		FFS		PFS		OS	
	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
年龄												0.009
<40岁(参照组)												
40~59岁											1.1 (0.5~2.7)	0.791
≥60岁											3.7 (1.5~9.2)	0.005
女性			1.4 (1.2~1.6)	<0.001	1.2 (1.0~1.5)	0.043						
Sokal 危险度		0.001						<0.001		0.030		
低危(参照组)												
中危	0.9 (0.8~1.0)	0.139	0.9 (0.7~1.0)	0.117			2.0 (1.4~2.9)	<0.001	2.4 (1.1~5.4)	0.032		
高危	0.7 (0.5~0.8)	<0.001	0.8 (0.6~0.9)	0.015			2.6 (1.7~3.9)	<0.001	3.1 (1.3~7.2)	0.009		
WBC≥100×10 ⁹ /L	0.8 (0.7~1.0)	0.009	0.7 (0.6~0.9)	<0.001	0.4 (0.4~0.6)	<0.001						
HGB<120 g/L			0.7 (0.6~0.8)	<0.001								
初始服用二代 TKI	1.7 (1.4~2.1)	<0.001	1.8 (1.4~2.3)	<0.001	1.4 (1.0~1.9)	0.041						
3~4级血液学不良 反应			0.7 (0.6~0.9)	0.003	0.7 (0.5~1.0)	0.027						
TKI 治疗 3 个月疗效 最佳(参照组)		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
警告	0.5 (0.4~0.6)	<0.001	0.5 (0.4~0.6)	<0.001	0.5 (0.4~0.7)	<0.001	2.9 (2.0~4.3)	<0.001	1.4 (0.6~3.3)	0.468	1.4 (0.5~4.4)	0.542
失败	0.2 (0.1~0.2)	<0.001	0.2 (0.1~0.3)	<0.001	0.1 (0.1~0.4)	<0.001	16.2 (11.1~23.8)	<0.001	8.5 (4.4~16.4)	<0.001	7.3 (3.3~16.0)	<0.001

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.5:分子学反应 4.5;FFS:无治疗失败生存;PFS:无疾病进展生存;OS:总生存;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

者 OS 的不利因素。

多项研究报道,老年患者严重血液学不良反应和非血液学不良反应发生率增高,导致 TKI 减量、中断或持续停药的患者比例也显著增加^[8, 13, 26-27]。本研究结果与文献报道相似,随年龄增长,非血液学不良反应发生率升高,但血液学不良反应发生率差异无统计学意义,减量服用 TKI 的患者比例显著增加,近半数年龄≥60 岁患者减量服用 TKI。

本研究有以下局限性:①为回顾性研究;②并非所有患者均评估 Sokal 和 ELTS 危险度;③不能确认患者的服药依从性;④少数患者未进行规律监测。这些因素可能对研究结果产生一定影响。

总之,初发 CML-CP 不同年龄组患者的临床特

征、TKI 选择和剂量、OS 率、非血液学不良反应发生率存在显著差异。我们应关注不同年龄组 CML-CP 患者的特征,设计合理的治疗策略,以改善各年龄段患者的 TKI 治疗结局。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 353-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.001.
- [2] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2020, 34(4):966-984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- [3] Hehlmann R, Lauseker M, Saubele S, et al. Assessment of

- imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants [J]. *Leukemia*, 2017, 31 (11): 2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
- [4] Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries [J]. *Leukemia*, 2015, 29(6):1336-1343. DOI: 10.1038/leu.2015.73.
- [5] Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019 (1):433-442. DOI: 10.1182/hematology.2019000050.
- [6] Crugnola M, Castagnetti F, Breccia M, et al. Outcome of very elderly chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib frontline [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (10):2329-2338. DOI: 10.1007/s00277-019-03767-y.
- [7] Latagliata R, Ferrero D, Iurlo A, et al. Imatinib in very elderly patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: a retrospective study [J]. *Drugs Aging*, 2013, 30 (8):629-637. DOI: 10.1007/s40266-013-0088-6.
- [8] Latagliata R, Breccia M, Carosino I, et al. "Real-life" results of front-line treatment with Imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia [J]. *Leuk Res*, 2010, 34 (11): 1472-1475. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.07.001.
- [9] Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party [J]. *Blood*, 2011, 117(21):5591-5599. DOI: 10.1182/blood-2010-12-324228.
- [10] Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (1):185-192. DOI: 10.1093/annonc/mdu490.
- [11] Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (24):2851-2857. DOI:10.1200/JCO.2015.66.2866.
- [12] Shallis RM, Podoltsev N. What is the best pharmacotherapeutic strategy for treating chronic myeloid leukemia in the elderly? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(10):1169-1173. DOI: 10.1080/14656566.2019.1599357.
- [13] Giles FJ, Rea D, Rosti G, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (8):1585-1596. DOI: 10.1007/s00432-017-2402-x.
- [14] Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal [J]. *Cancer*, 2006, 106 (6):1306-1315. DOI: 10.1002/cncr.21756.
- [15] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2006, 108 (6):1809-1820. DOI: 10.1182/blood-2006-02-005686.
- [16] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (35):6041-6051. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
- [17] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122 (6):872-884. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [18] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (8):781-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [19] Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (1):48-56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
- [20] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (5): 1173-1183. DOI: 10.1038/s41375-018-0341-4.
- [21] Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (10):2299-2303. DOI: 10.1038/s41375-018-0136-7.
- [22] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)恶性血液病诊疗指南(2020年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [23] Hijjiya N, Suttrop M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents [J]. *Blood*, 2019, 133(22):2374-2384. DOI: 10.1182/blood.2018882233.
- [24] Millot F, Claviez A, Leverger G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (2):355-357. DOI: 10.1002/pbc.24521.
- [25] Rohan JM, Fukuda T, Alderfer MA, et al. Measuring Medication Adherence in Pediatric Cancer: An Approach to Validation [J]. *J Pediatr Psychol*, 2017, 42 (2):232-244. DOI: 10.1093/jpepsy/jsw039.
- [26] Shallis RM, Podoltsev N. What is the best pharmacotherapeutic strategy for treating chronic myeloid leukemia in the elderly? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(10):1169-1173. DOI: 10.1080/14656566.2019.1599357.
- [27] Seo HY, Ko TH, Hyun SY, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Dosing Patterns in Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19 (11): 735-743.e2. DOI:10.1016/j.clml.2019.08.009.

(收稿日期:2020-11-24)

(本文编辑:王叶青)