

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

陈娟 周励 杜圣红 卢虹颖 孙舒君 李军民 赵维莅 沈志祥

Efficacy and safety of generic imatinib mesylate capsules produced in China for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase patients Chen Juan, Zhou Li, Du Shenghong, Lu Hongying, Sun Shujun, Li Junmin, Zhao Weili, Shen Zhixiang

Corresponding author: Zhou Li, Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. Email: lizhou999_999@126.com

伊马替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),能特异性阻断BCR-ABL激酶的磷酸化,极大地改善了慢性髓性白血病(CML)患者的预后^[1]。针对干扰素和伊马替尼的国际随机调查研究(IRIS)结果显示,接受瑞士诺华公司生产甲磺酸伊马替尼(商品名格列卫)治疗的CML-慢性期(CP)患者预期8年生存率为85%,如果只考虑CML相关死亡,其预期8年生存率高达93%^[2]。尽管格列卫治疗CML的远期疗效显著,但由于费用昂贵,大多数中国患者难以承受。上海地区流行病学调查^[3]显示,尽管有慈善援助计划(GIPAP),仅有41.9%的患者可以接受格列卫治疗。中国正大天晴制药公司生产的格列卫的仿制药格尼可的药代动力学参数与格列卫相似,于2013年6月26日被中国食品药品监督管理局(SFDA)批准上市。为了进一步评价格尼可对CML患者的疗效和安全性,我们对上海瑞金医院接受格尼可治疗的21例初发CML-CP患者的数据进行总结。

病例和方法

1. 病例:所有入组编号为YMTN1.0临床研究(登记号码:NCT01795716)的初发CML-CP患者,共21例。所有患者均经骨髓细胞形态学、染色体和融合基因检测确诊为CML。Ph⁺CML-CP的诊断必须同时符合以下几项:骨髓和外周血中原始细胞均<10%;外周血和骨髓中原始细胞加早幼粒细胞<30%;外周血中嗜碱粒细胞<20%;PLT \geq 100 \times 10⁹/L(或PLT<100 \times 10⁹/L,但与既往接受的药物治疗有关),无髓外白血病浸润,但不包括肝、脾肿大;骨髓细胞遗传学必须为Ph⁺或其变异体。

所有患者年龄>16岁,WHO行为状态评分 \leq 2分。肝、肾

和心、肺功能均正常。所有患者入组前除羟基脲外未接受过针对CML的系统治疗。

2. 方法:所有患者均已签署知情同意书,自愿加入临床研究。整个研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案经上海瑞金医院伦理委员会批准。入组时间从2012年10月11日至2013年5月8日,随访截止时间为2014年8月31日。

患者入组前根据Sokal评分^[4]分层,评分=exp[0.0116(年龄-43.4岁)]+0.0345(脾脏大小-7.51)+0.188[(血小板计数/700)²-0.563]+0.0887(原始细胞-2.1),其中血小板计数以 \times 10⁹/L为单位,年龄以岁为单位,脾大小为肋缘下cm值。

所有患者均接受格尼可400 mg/d,口服,每日1次治疗。

治疗初期每周1次检查血常规,达稳定的血液学完全反应(CHR)后每个月1次复查,每2周1次复查血液生化指标,随访达3个月后,每3个月1次复查血常规、血液生化指标、骨髓细胞形态学、染色体核型(G-显带)和BCR-ABL融合基因水平(实时定量PCR法)。对于已经获得完全细胞遗传学反应(CCyR)的患者,可以不进行骨髓检测,仅定量检测外周血BCR-ABL融合基因水平。

3. 疗效评价:根据欧洲白血病网络(ELN)2009标准^[5]评价疗效。主要分子学反应(MMR)定义为BCR-ABL/ABL水平与实验室基线值相比下降 \geq 3个对数级,实验室基线值为30例初发未治疗CML-CP患者在诊断时的BCR-ABL/ABL转录水平的中位值。完全分子学反应(CMR):在两次连续采集血液标本中通过实时定量PCR检测不到BCR-ABL mRNA转录本,内参ABL拷贝数至少 \geq 10⁵。3个月时BCR-ABL \leq 10%以及6个月时BCR-ABL \leq 1%均为与实验室基线值相比得出的结果。无进展生存(PFS)时间定义为自患者接受治疗至疾病进展至加速期或急变期或死亡。无事件生存(EFS)时间定义为自患者接受治疗至发生任何以下事件:失去已获得的CHR、主要细胞遗传学反应(MCyR)或MMR;疾病进展至加速或急变期;任何原因导致的死亡^[6-8]。

4. 安全性评价:包括对所有不良事件、心脏毒性的评价,血液学、血液生化、尿液的分析,生命体征及体重和行为状态的监测。不良反应根据NCI/NIH毒性标准分级(版本3.0)。在治疗中可根据不良反应情况进行剂量调整或短暂停药。如果患者发生不耐受情况,则根据病情换用二代TKI。

5. 统计学处理:所有数据采用SPSS13.0软件进行统计学分析,组间率的比较采用Fisher精确概率法,生存分析采用Kaplan-Meier曲线评估。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、患者基本资料

从2012年10月11日至2013年5月8日共有21例患者入组编号为YMTN1.0的临床研究。其中,男13例(62%),女8例(38%),中位年龄33(17~59)岁,服用格尼可前的中位病程为2.4(0.5~10.5)个月,中位随访时间为17(8~21)个月。Sokal评分低危16例(76%),中危5例(24%)。

至随访截止时间,共有18例(86%)患者仍服用格尼可,3例由于耐药和(或)不耐受而退组。其中,1例患者由于反复发生3/4级皮疹而反复停药,在随访9个月时失去CHR,后服用羟基脲在12个月时重新达CHR。1例患者耐药且不耐受,在随访16个月时转为国产达沙替尼(商品名依尼舒)治疗。1例由于耐药在随访6个月时失去CHR,后退组,该患者发生ABL F359V突变。目前这3例退组患者均接受依尼舒治疗。21例患者均生存,无一例进展至加速期或急变期。格尼可中位暴露剂量400(188~600)mg,平均暴露剂量383(188~600)mg。

二、疗效评估

所有患者在3个月时均达CHR。9例(43%)患者在3个月时即达CCyR,6个月时14例(67%)达CCyR,12个月时15例(75%)达CCyR。中位达CCyR时间为6个月。12个月时4例(20%)患者达MMR,1例(5%)达CMR(表1)。至随访截止时间,继续服用格尼可的患者中有9例随访达18个月,这9例在12个月时均达CCyR,18个月时仍维持CCyR,其中2例(22%)达MMR,1例(11%)达CMR。

在20例可评估分子学反应的患者中,有15例(75%)患者在3个月时BCR-ABL≤10%,其中13例(87%)患者在12个月时达CCyR,显著高于3个月时BCR-ABL>10%的患者(40%,*P*=0.000)。12例(60%)患者在6个月时BCR-ABL≤1%,其中10例(83%)12个月时获得CCyR,而8例6个月时BCR-ABL>1%的患者12个月时CCyR率为63%(*P*=0.003)。Sokal评分低危患者16例,在12个月时11例(71.4%)达CCyR;中危患者4例,在12个月时均达CCyR,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

21例患者EFS率为86%。至随访截止时间,2例分别在6和9个月时失去CHR,1例在12个月时失去MMR。所有患者均未发生疾病进展,PFS率为100%。

三、安全性评估

1. 血液学不良反应:21例患者中12例(57%)发生中性

粒细胞减少,其中3例(14%)为3/4级;10例(48%)发生血小板减少,其中2例(10%)为3/4级;12例(57%)发生贫血,均为1/2级。1/2级不良反应无需特殊处理,3/4级不良反应经过短暂停药或减量后均好转。

2. 非血液学不良反应:发生的非血液学不良反应多为1/2级,患者多可耐受,常见的不良反应依次为水肿17例(81%),恶心呕吐11例(52%),肌肉酸痛9例(43%),皮疹7例(33%),关节疼痛5例(24%),头晕头痛4例(19%),腹泻3例(14%),乏力、食欲不振各2例(10%),腹痛1例(<5%)。血清学不良反应主要包括碱性磷酸酶升高9例(43%),低钾血症、低镁血症、低磷血症各7例(33%),胆红素升高、GGT升高、低钙血症各2例(10%),ALT升高1例(<5%)。3例患者出现3/4级不良反应,其中皮疹、低钾血症、低磷血症各1例(<5%)。1例发生3/4级皮疹的患者由于不耐受而退组。

讨 论

格列卫是一种小分子TKI,它能够靶向作用于BCR-ABL基因,阻断BCR-ABL依赖的信号转导,为CML的治疗带来了革命性的突破。但由于价格昂贵,大多中国患者难以承受。格尼可是格列卫的仿制药,因其在健康受试者中各项药动学参数与格列卫相似,因此已被SFDA批准在中国上市,应用于治疗CML患者。

为了评价格尼可对CML患者的疗效与安全性,我们总结了2012年10月11日至2013年5月8日入组YMTN1.0临床研究的21例患者资料。结果显示,所有患者在3个月时均达CHR,3个月时9例(43%)患者达CCyR,2例(10%)患者达MMR,随治疗时间延长,CCyR率和MMR率升高,12个月累计CCyR率达75%,累计MMR率达20%,CMR率达5%。文献报道^[8-10]格列卫一线治疗初发CML-CP 12个月的CCyR率为65%~69%,MMR率为22%~28%,我们的研究结果显示格尼可一线治疗CML-CP患者的疗效与格列卫相似。IRIS结果显示格列卫治疗12个月PFS率为99%,EFS率为97%^[10],我们的研究结果PFS率为100%,EFS率为86%,这可能与我们的病例数较少有关。

根据2009年版ELN指南^[5],12个月达CCyR为最佳疗效,2013年版ELN指南^[11]和中国CML诊断与治疗指南^[12]均将12个月不能达到CCyR定义为治疗失败。因此,我们进一步分析了服药3个月时BCR-ABL≤10%和6个月时BCR-ABL≤1%与12个月时获得CCyR的关系。结果显示,

表1 格尼可一线治疗慢性髓性白血病慢性期患者的疗效评估[例(%)]

用药时间(月)	例数	CHR	CCyR	PCyR	Minor CyR	Minimal CyR	No CyR	MMR	CMR
3	21	21(100)	9(43)	4(19)	1(5)	2(10)	5(24)	2(10)	0
6	21	20(95)	14(67)	3(14)	1(5)	1(5)	2(10)	2(10)	0
9	20	19(95)	15(75)	2(10)	0	2(10)	1(5)	4(20)	0
12	20	20(100)	15(75)	1(5)	1(5)	1(5)	2(10)	4(20)	1(5)

注:CHR:完全血液学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;PCyR:部分细胞遗传学反应;Minor CyR:次要细胞遗传学反应;Minimal CyR:微小细胞遗传学反应;No CyR:无细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;CMR:完全分子学反应

服药3个月时BCR-ABL \leq 10%和6个月时BCR-ABL \leq 1%的患者,其12个月CCyR率显著高于未达上述标准的患者。这些结果提示早期BCR-ABL水平的下降有助于患者在12个月获得CCyR。已有较多文献报道3个月时BCR-ABL水平 \leq 10%的患者有更好的细胞遗传学和分子学反应,并与较高的远期总体生存(OS)率、PFS率、无治疗失败生存(FFS)率有关^[13-17]。更进一步的研究显示,接受伊马替尼治疗后早期BCR-ABL的下降速率与其远期疗效有关^[14-15]。由此可见,伊马替尼治疗3个月时患者BCR-ABL水平的下降是一个重要的预后因素,有研究者甚至认为其是唯一的预后因素^[16-17]。因此,患者在服药早期尽可能持续服用标准治疗剂量的伊马替尼,加强支持治疗,减少减量和停药,有助于获得较好的早期疗效。

本研究中,格尼可引起的非血液学不良反应多为1/2级,患者多可耐受,且随治疗时间推移而逐渐减轻或消失。3/4级非血液学不良反应发生率 $<$ 5%。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。仅有1例患者由于发生3/4级皮疹而停药,换用依尼舒治疗。我院既往的报道中,格列卫最常见的非血液学不良反应也主要为水肿(64.9%和47%)、恶心呕吐(58.3%和26%)、关节肌肉痛(30.5%和32%)等^[18-19]。本研究中格尼可治疗CML-CP患者的非血液学不良反应谱与格列卫相似,不良反应在比例上略有不同,这可能与入组患者的个体差异有关。格尼可治疗发生水肿的比例略高,其发生原因有待于进一步观察,但水肿均为1/2级,无患者因水肿发生减量和停药。格尼可的血液学不良反应包括中性粒细胞减少(57%)、血小板减少(48%)和贫血(57%),多为1/2级,患者多可耐受。3/4级的中性粒细胞减少和血小板减少发生率分别为14%和10%,无患者发生3/4级贫血。与国外文献^[8-10]和我院^[18-19]报道的格列卫引起的血液学不良反应结果相似。

综上所述,格尼可对初发CML-CP患者的近期疗效与格列卫相似,不良反应可以耐受。格尼可的上市为CML患者提供了一个安全有效且更为经济的治疗手段,其长期疗效和安全性有待于大宗的临床研究证实。

参考文献

- [1] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(9):645-652.
- [2] Deninger 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 (CML-CP) treated with imatinib [J]. *Blood*, 2009, 114(22):462.
- [3] 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.
- [4] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia[J]. *Blood*, 1984, 63(4):789-799.
- [5] 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.
- [6] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2408-2417.
- [7] 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(6):1054-1061.
- [8] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24):2251-2259.
- [9] 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(24):2260-2270.
- [10] 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(11):994-1004.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗(2013年版)[J].*中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464-470.
- [13] Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML[J]. *Blood*, 2013, 121(10):3818-3824.
- [14] Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib [J]. *Leukemia*, 2014, 28(10):1988-1992.
- [15] Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and $>$ 10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline[J]. *Blood*, 2014, 124(4):511-518.
- [16] Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):232-238.
- [17] Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies [J]. *Blood*, 2013, 121(14):2739-2742.
- [18] 周励, 王爱华, 王黎, 等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病151例临床疗效及安全性观察[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(1): 13-17.
- [19] 周励, 王建祥, 黄晓军, 等. 达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 24(2):93-97.

(收稿日期:2014-10-15)

(本文编辑:王叶青)