

尼洛替尼一线治疗慢性髓性白血病的疗效及影响实现分子学反应的因素分析

陈凌云 李珍 张奕莉 周健 赵慧芳 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:宋永平,Email:songyongping@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探讨尼洛替尼一线治疗慢性髓性白血病(CML)的疗效及安全性,并分析影响实现主要分子学反应的因素。方法 回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院2014年1月至2017年6月收治的86例新诊断为CML的患者,均接受尼洛替尼300 mg 每日两次作为一线治疗,其中男性49例,女性37例。结果 12个月时获主要分子学反应(MMR)、分子学反应4(MR4)、分子学反应4.5(MR4.5)的患者比例分别为59.3%、22.1%、15.1%;24个月时,获MMR、MR4、MR4.5的患者比例分别为76.2%、44.0%、27.4%。中位随访42(21~66)个月,中位无进展生存(PFS)时间为42(9~66)个月,PFS率为93%。BCR-ABL^B融合基因较诊断时下降一半所需要的时间定义为减半时间(HT),HT是CML患者12个月能否达到MMR($OR = 0.896, P < 0.001$)及MR4.5($OR = 0.377, P = 0.003$)的影响因素。非血液学不良反应中最常见的为皮疹(37.2%)和头痛(32.6%),大多数为1/2级,血液学不良反应主要为中性粒细胞减少(27.9%)和血小板减少(32.4%)。结论 尼洛替尼一线治疗CML具有较优的有效性和安全性,HT \leq 13.68 d可能是长期无进展生存的保护因素。

【关键词】 白血病,髓性,慢性; 酪氨酸激酶抑制剂; 尼洛替尼; 一线治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.007

Efficacy of nilotinib in the first-line treatment of chronic myeloid leukemia and the analysis of factors affecting molecular responses

Chen Lingyun, Li Zhen, Zhang Yanli, Zhou Jian, Zhao Huiyang, Song Yongping

Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Song Yongping, Email:songyongping@medmail.com.cn

【Abstract】 Objectives This study aimed to investigate the efficacy and safety of nilotinib as the first-line treatment for patients with chronic myelogenous leukemia (CML) and analyze the factors affecting the realization of the major molecular response. **Methods** A retrospective study was conducted on 86 newly diagnosed CML patients from the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University from January 2014 to June 2017, who were using nilotinib 300 mg, twice a day, as the first-line treatment. There were 49 males and 37 females. **Results** At 12 months, the MMR, MR4, and MR4.5 rates were 59.3%, 22.1%, and 15.1%, respectively. At 24 months, the MMR, MR4, and MR4.5 rates were 76.2%, 44.0%, and 27.4%, respectively. The median follow-up time was 42 months (range, 21–66 months). The median progression-free survival time (PFS) was 42 months (range, 9–66 months) at a PFS rate of 93%. The time required for BCR-ABL transcript to decrease by half compared with the diagnosis was defined as the halving time (HT). HT was the influencing factor of the 12-month MMR ($OR = 0.896, P < 0.001$) and MR4.5 ($OR = 0.377, P = 0.003$). The most common non-hematologic adverse reactions were rash (37.2%) and headache (32.6%), and most were grade 1/2. The most common hematologic adverse reactions were mainly neutropenia (27.9%) and thrombocytopenia (32.4%). **Conclusion** Nilotinib was an effective and safe first-line treatment for CML patients. HT \leq 13.68 days is protective factor for long-term progression-free survival.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic; Tyrosine kinase inhibitor; Nilotinib; First-line treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.007

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世极大程度改善了慢性髓性白血病(CML)患者的预后。一项大规模研究表明,服用伊马替尼的CML慢性期(CP)患者10年总生存率高达83.3%^[1]。然而,一项长期随访研究显示,仍有18%的患者无法获得完全细胞遗传学反应(CCyR),且伊马替尼不耐受率为4%~8%^[2]。二代TKI不仅用于伊马替尼不耐受患者的二线治疗,也可用于Sokal或Hasford评分中等风险、高风险患者及年轻患者的一线治疗^[3],而作为CML患者的一线治疗,可使患者更快、更深达到分子学反应^[4-6]。为了评估CML患者一线使用二代TKI尼洛替尼的疗效和安全性,以及影响患者12个月时实现主要分子学反应(MMR)的因素,本研究我们回顾性分析了86例接受尼洛替尼一线治疗的CML患者,报道如下。

病例与方法

1. 病例:对2014年1月-2017年6月郑州大学附属肿瘤医院86例新诊断CML的患者进行回顾性分析,患者的入选标准:①诊断为CML-CP,诊断标准符合2019年版慢性髓性白血病NCCN指南^[3];②年龄>18岁;③无严重器质性器官病变;④除羟基脲外,未接受过其他治疗。尼洛替尼用量为300 mg每日2次。

2. 监测及随访:根据Sokal、EUTOS、Hasford对患者进行风险评分,每3~6个月采用实时定量PCR(RQ-PCR)法检测BCR-ABL融合基因拷贝数,以ABL基因为内参基因, $BCR-ABL(\%) = BCR-ABL \text{ 拷贝数} / ABL \text{ 拷贝数} \times 100\%$,结果转换为国际标准化(IS)BCR-ABL水平,转换系数(CF值)为0.81。通过门诊、电话、网络进行随访,随访截止时间为2019年6月30日。

3. 治疗反应评估:总生存(OS)时间定义为初始尼洛替尼治疗至患者因任意原因死亡或未次随访之间的时间间隔,无进展生存(PFS)时间定义为初始尼洛替尼治疗至转化为加速期(AP)/急变期(BP)、疾病进展所致死亡或未次随访之间的时间间隔。分子学反应包括:主要分子学反应(MMR): $BCR-ABL^{IS} \leq 0.1\%$,分子学反应4(MR4): $BCR-ABL^{IS} \leq 0.01\%$,分子学反应4.5(MR4.5): $BCR-ABL^{IS} \leq 0.0032\%$ 。BCR-ABL转录本水平较初诊时下降一半所需要的时间定义为减半时间(HT)^[7],当比率没有降低时,HT为阴性。

4. 安全评估:本研究统计的不良反应包括血液学不良反应和非血液学不良反应。根据美国国家癌症研究所/美国国立卫生研究院(NCI/NIH)常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版对尼洛替尼相关不良反应进行分级。

5. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(范围)表示,计数资料以百分率表示。Logistic回归进行影响患者12个月时实现分子学反应的单因素及多因素分析。应用ROC曲线分析HT与12个月时实现MMR的关系。应用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank比较差异的显著性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者特征:患者的人口学特征见表1。共回顾性分析86例新诊断CML患者,其中男49例,女37例,患者的中位诊断年龄为41(21~77)岁,根据EUTOS风险评分,67例(77.9%)处于低风险,19例(22.1%)处于高风险;根据Sokal风险评分,15例(17.4%)处于低风险,41例(47.7%)处于中等风险,30例(34.9%)处于高风险;根据Hasford风险评分,13例(15.1%)处于低风险,39例(45.3%)处于中等风险,34例(39.5%)处于高风险。治疗前患者的中位BCR-ABL^{IS}水平为67%(31%~165%),患者的中位HT为11.67(6.35~176.63)d。

2. 疗效:患者的疗效见表1。3个月时,有66例患者(76.7%)达到早期分子学反应。12个月时,达到MMR、MR4、MR4.5的患者比例分别为59.3%、22.1%、15.1%;24个月时,达到MMR、MR4、MR4.5的患者比例分别为76.2%、44.0%、27.4%,每3个月累积达到MMR、MR4、MR4.5的患者比例见图1。中位随访42(21~66)个月,其中有2例患者于尼洛替尼治疗后21个月失访,未计入24个月时分子学反应。中位PFS时间为42(9~66)个月,PFS率为93%,其中5例患者分别于9、13、24、35、36个月进展为加速期,且5例均为EUTOS评分、Sokal评分、Hasford评分高危患者,其中4例患者通过增加尼洛替尼服用剂量逐渐变为慢性期,1例在加速期后4个月进展为急变期。1例患者因不能耐受尼洛替尼于诊断CML 30个月后选择异基因造血干细胞移植,移植后12个月死于脑出血。

3. 疗效的影响因素分析:影响患者治疗12个月时是否达到MMR、MR4和MR4.5的单因素分析

表1 86例慢性髓性白血病患者特征及疗效情况

项目	数值
性别(例,男/女)	49/37
诊断年龄[岁, M(范围)]	41(21~77)
EUTOS评分(例,低/高)	67/19
Sokal评分(例,低/中/高)	15/41/30
Hasford评分(例,低/中/高)	13/39/34
初诊BCR-ABL ^{IS} 水平[% , M(范围)]	67(31~165)
HT[d, M(范围)]	11.67(6.35~176.63)
剂量减少(例,治疗12个月前/后)	13/10
随访时间[月, M(范围)]	42(21~66)
PFS率(%)	93.0
进展为AP[例(%)]	4(4.7)
进展为BP[例(%)]	1(1.7)
12个月达MMR[例(%)]	51(59.3)
12个月达MR4[例(%)]	19(22.1)
12个月达MR4.5[例(%)]	13(15.1)
24个月达MMR[例(%)] ^a	64(76.2)
24个月达MR4[例(%)] ^a	37(44.0)
24个月达MR4.5[例(%)] ^a	23(27.4)

注:HT:BCR-ABL转录本水平较初诊时下降一半所需要的时间;PFS:无进展生存;AP:加速期;BP:急变期;MMR:主要分子学反应;MR4:分子学反应4;MR4.5:分子学反应4.5。^a2例患者于尼洛替尼治疗后21个月失访,84例患者统计24个月时分子学反应

结果详见表2。Logistic回归单因素分析显示,HT与是否获MMR($P < 0.001$)、MR4($P = 0.049$)和MR4.5($P = 0.001$)相关。将单因素分析 $P < 0.2$ 的因素纳入多元Logistic模型分析,结果示HT与患者12个月时是否获MMR($P < 0.001$)和MR4.5($P =$

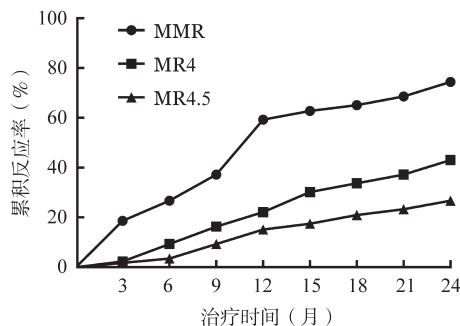


图1 24个月内每3个月患者主要分子学反应(MMR)、分子学反应4(MR4)和分子学反应4.5(MR4.5)累积发生率

0.003)相关(表2)。我们绘制了ROC曲线来进一步观察HT与12个月时患者是否达到MMR的关系,曲线下面积为0.800, $P < 0.001$,约登指数为0.539,此时HT的值为13.68 d,敏感性为0.657,特异性为0.882。我们将患者分为HT ≤ 13.68 d组、 > 13.68 d组绘制Kaplan-Meier生存曲线(图2),结果显示HT ≤ 13.68 d组的无进展生存优于 > 13.68 d组($P < 0.001$)。

4. 不良反应:与治疗相关的不良反应详见表3。本研究共68例(79.1%)患者发生了与治疗相关的不良反应。非血液学不良反应中最明显的1/2级不良反应为皮疹30例(34.9%)、头疼25例(29.1%)、疲劳22例(25.6%)、瘙痒22例(25.6%),3/4级非血液学不良反应发生率低。血液学不良反应中,有14例(16.3%)发生3/4级中性粒细胞减少,12例(14.0%)发生3/4级血小板减少。共有23例患

表2 影响慢性髓性白血病患者治疗12个月实现分子学反应的单因素和多因素分析

变量	单因素分析						多因素分析					
	MMR		MR4		MR4.5		MMR		MR4		MR4.5	
	OR	P值	OR	P值	OR	P值	OR	P值	OR	P值	OR	P值
性别(男/女)	0.989	0.979	0.789	0.665	0.861	0.805						
年龄	1.015	0.382	1.009	0.652	1.006	0.783						
EUTOS评分(低/高)	2.464	0.089	6.612	0.076	3.927	0.203	2.219	0.332	4.411	0.310	0.871	0.938
Sokal评分(高)	-	0.174	-	0.055	-	0.111	-	1.000	-	0.731	-	0.671
Sokal评分(低/高)	4.000	0.062	4.375	0.038	3.250	0.124	-	0.999	0.449	0.769	0.557	0.888
Sokal评分(中/高)	1.412	0.476	1.029	0.964	0.703	0.639	-	0.999	0.249	0.474	0.129	0.444
Hasford评分(高)	-	0.392	-	0.084	-	0.142	-	1.000	-	0.747	-	0.594
Hasford评分(低/高)	2.632	0.193	3.306	0.087	2.074	0.331	-	0.999	5.824	0.551	33.913	0.453
Hasford评分(中/高)	1.022	0.964	0.701	0.563	0.389	0.208	-	0.999	1.120	0.951	0.801	0.933
HT	0.915	<0.001	0.755	0.049	0.365	0.001	0.788	0.001	0.370	0.004	0.152	0.008
剂量减少(无/有)	1.875	0.300	1.670	0.530	-	0.999						
初诊BCR-ABL基因拷贝数	0.459	0.352	1.229	0.832	0.261	0.329						

注:MMR:主要分子学反应;MR4:分子学反应4;MR4.5:分子学反应4.5;HT:BCR-ABL转录本水平较初诊时下降一半所需要的时间;剂量减少:在12个月内尼洛替尼减量

者(26.7%)因不能耐受将尼洛替尼减量或停用,其中减量者21例,2例停药(1例停药患者选择异基因造血干细胞移植)。

表3 一线应用尼洛替尼的慢性髓性白血病患者与治疗相关的不良反应(%)

不良反应	1/2级	3/4级
非血液学不良反应		
皮疹	34.9	2.3
头痛	29.1	3.5
疲劳	25.6	1.2
瘙痒	25.6	1.2
恶心	21.0	0
上呼吸道感染	18.6	0
呕吐	14.0	0
关节痛	10.5	0
肌肉痉挛	9.3	0
周围水肿	4.7	0
QT间期延长	2.3	0
血液学不良反应		
中性粒细胞减少	11.6	16.3
贫血	9.2	10.3
血小板减少	18.4	14.0

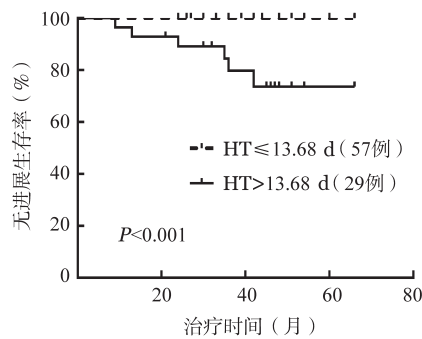


图2 慢性髓性白血病患者BCR-ABL转录本水平较初诊时下降一半所需要的时间(HT)与无进展生存的关系

讨 论

TKI的问世极大程度延长了CML患者的生存期,改善了预后。一些研究发现,与伊马替尼相比,二代TKI可以诱导更早、更深的细胞遗传学和分子学反应^[4-6],而一线TKI治疗CML后实现早期分子学反应可能与患者预后良好相关^[5-6,8-9]。此外,尽管新诊断CML患者可根据Sokal等评分系统进行风险分层,中风险或高风险患者的疾病进展风险更高。然而,这些评分在二代TKI治疗中的预测价值仍有争议。Kantarjian等^[10]发现,尼洛替尼可在24个月内改善所有Sokal风险组的CCyR和MMR率。同样,Zaidi等^[11]的研究表明高Sokal风险的CML患者

接受尼洛替尼治疗可实现早期和持续的深度分子学反应。一项Ⅲ期临床试验^[10]中,初诊的CML-CP患者分为接受尼洛替尼300 mg 每日2次组、400 mg 每日2次组和伊马替尼400 mg 每日1次组,结果发现,治疗第24个月时,三组患者MMR率分别为71%、67%和44%,且与伊马替尼组相比,接受尼洛替尼的患者进展为AP或BP的比例更低,PFS时间更长。

在本研究中,86例接受尼洛替尼一线治疗的CML患者在治疗第12个月时MMR、MR4、MR4.5率分别为59.3%、22.1%、15.1%,在第24个月时MMR、MR4、MR4.5率分别为76.2%、44.0%、27.4%。一项随机ENESTnd研究^[10]中,一线服用伊马替尼400 mg/d的CML患者第12个月时MMR、MR4、MR4.5率分别为27%、6%、1%,24个月时MMR、MR4、MR4.5率分别为44%、18%、9%,对比研究显示,尼洛替尼一线治疗有较好的疗效,相当一部分患者获得了早期和深度的分子学反应,且在长期的随访中维持。我国一项ENESTnd研究^[12]中,接受尼洛替尼300 mg 每日2次作为一线治疗的初诊CML患者在第12个月时MMR率为56%。同样的尼洛替尼服用剂量,日本的一项研究^[13]中,CML患者治疗12个月时MMR、MR4、MR4.5率分别为55.2%、13.8%、6.9%,与两者相比,我们的结果显示更佳的治疗效果,可能与患者人群特征及反应差异、地区局限性有关。

多项研究表明在治疗第12、18个月实现MMR与CML-CP患者长期PFS密切相关,且12个月时达到MMR的患者可能实现随后的深度分子学反应(DMR)^[14-16],而稳定持久的DMR是停止TKI治疗的新目标^[17]。Iriyama等^[19]发现HT更短(≤14 d)的患者更容易在治疗第12个月时实现MMR,且诊断时的Sokal评分与MMR的获得无关。基于以上研究,本研究分析了影响CML患者治疗第12个月实现分子学反应(MMR、MR4和MR4.5)的因素,发现患者初诊年龄、性别、服药剂量减少、EUTOS评分、Sokal评分、Hasford评分均与12个月时是否实现分子学反应无关,与12个月时实现MMR和MR4.5相关的因素为HT。我们的分析表明,HT低的患者较HT高的患者更易在治疗12个月时达到MMR。HT≤13.68 d是获得MMR的保护因素,且可能与长期PFS相关。一项达沙替尼一线治疗的研究表明^[18],HT是影响达到MMR、DMR的最关键因素,HT≤14 d的患者有更佳的预后。尼洛替尼作为一线

治疗的一项研究中^[19],HT≤13 d与治疗第18个月时达到MR4相关。本研究与这些研究结果相同,表明计算患者的HT可能可以预测患者的预后情况。

避免疾病进展,维持患者无症状生存是TKI治疗的主要目标,本研究中,PFS率为93%,共有5例患者进展为加速期,其中4例通过增加尼洛替尼剂量恢复为慢性期,显示作为一线治疗,尼洛替尼有优越的长期疗效。尽管5例疾病进展的患者三种评分均评为高风险,但不能证明高风险的患者PFS会受到影响,5例进展患者均未达到早期分子学反应且第12个月时未达到MMR,未在期望的时间内达到分子学反应是疾病进展的危险因素^[14-16],我们回顾性分析的患者多数为中、高风险,但其12、24个月时分子学反应率与其他研究相仿^[5,12-13],而且疾病转变为加速期和急变期的比例并不高,证明一线使用尼洛替尼治疗可以使评分中高风险的CML患者实现早期分子学反应并维持分子学反应,从而改善高风险患者的预后,这也与Zaidi等^[11]的研究结果相仿。

尼洛替尼的安全性和耐药性已在各种临床试验中进行了研究,尼洛替尼通常可以耐受,很少有报道严重的不良反应,本研究中,主要的非血液学不良反应为皮疹(共37.2%)和头痛(共32.6%),但是大多数为1/2级,血液学不良反应主要为中性粒细胞减少(共27.9%)和血小板减少(共32.4%),与其他研究相比^[5],我们的结果显示3/4级血液学不良反应发生率较低,可能与样本量少及种族差异有关。

本研究结果表明一线使用尼洛替尼治疗新诊断的CML患者有较优的疗效和安全性,且可以长期维持分子学反应,较短的HT可能与更佳的长期疗效相关。但本研究为单中心回顾性分析,样本量较少,仍需要更多大样本、前瞻性的研究来证明。

参考文献

- [1] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10):917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [2] 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. DOI: 10.1038/leu.2009.38.
- [3] Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(9):1108-1135. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
- [4] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2333-2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [5] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5): 1044-1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5.
- [6] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 231-237. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7162.
- [7] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-03-566323.
- [8] Hehlmann R, Lauseker M, Sauße 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.
- [9] Guérin A, Chen L, Dea K, et al. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(7): 1345-1352. DOI: 10.1185/03007995.2014.904281.
- [10] Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 841-851. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7.
- [11] Zaidi U, Kaleem B, Borhany M, et al. Early and sustained deep molecular response achieved with nilotinib in high Sokal risk chronic myeloid leukemia patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:1493-1502. DOI: 10.2147/CMAR.S181911.
- [12] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina[J]. *Blood*, 2015, 125(18):2771-2778. DOI: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [13] Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, et al. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd[J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(5):624-632. DOI: 10.1007/s12185-011-0841-8.
- [14] Hughes TP, 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(19): 3758-3765. DOI: 10.1182/blood-2010-03-273979.
- [15] Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1634-1642. DOI: 10.1200/

- JCO.2010.32.0598.
- [16] Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor [J]. *Blood*, 2008, 112 (12): 4437-4444. DOI: 10.1182/blood-2008-06-162388.
- [17] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study [J]. *Blood*, 2013, 122 (4): 515-522. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
- [18] Iriyama N, Fujisawa S, Yoshida C, et al. Shorter halving time of BCR-ABL1 transcripts is a novel predictor for achievement of molecular responses in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: Results of the D-first study of Kanto CML study group [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (4):282-287. DOI: 10.1002/ajh.23923.
- [19] Steegmann JL, Colomer D, Gómez-Casares MT, et al. An analysis of the kinetics of molecular response during the first trimester of treatment with nilotinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (10): 2059-2066. DOI: 10.1007/s00432-017-2445-z.

(收稿日期:2019-09-18)

(本文编辑:王叶青)

·病例报告·

伊布替尼联合替莫唑胺治疗老年初治原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤一例

王亮¹ 李鑫¹ 何颖芝²

¹首都医科大学附属北京同仁医院血液科 100730; ²南方医科大学第二临床医学院, 珠江医院血液科, 广州 510280

通信作者: 王亮, Email: wangliangtrhos@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(81873450)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.008

Combination of ibrutinib and temozolomide for the treatment of newly diagnosed elderly primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma: a case report

Wang Liang¹, Li Xin¹, He Yingzhi²¹Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China;²Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Department of Hematology, Zhujiang Hospital, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: Wang Liang, Email: wangliangtrhos@126.com

患者,女,64岁,因“记忆力减退3个月,行走不稳1个月”于2018年6月就诊于我院,既往无免疫缺陷等相关疾病。完善颅脑增强MRI检查,显示颅内多发占位性病变,主要分布于双侧小脑半球及顶叶,病变形状不规则,周边伴水肿,增强后表现明显均匀一致强化。PET-CT检查提示:颅内多发高代谢病灶,最大标准摄取值(SUV_{max})为14,颅外未见明显高代谢病灶。脑外科予左侧顶叶立体定向穿刺活检,病理提示为:non-GCB亚型弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL),免疫组化显示为CD19(+),CD20(+),CD79a(+),CD10(-),MUM-1(+),BCL-6(+),Ki-67(70%+)。脑脊液检查:细胞形态学及流式细胞术检测均未见明显异常淋巴瘤细胞,血常规及生化常规未见明显异常。眼科会诊未见眼底侵犯。明确诊断为:原发中枢神经系统DLBCL,IELSG评分3分,中危组。因患者拒绝住院化疗,予全口服方案门诊治疗:伊布替尼560 mg/d,替莫唑胺150 mg/m²第1~5天,每4周为1个

疗程。患者总体耐受性良好,无明显血液学不良反应,仅表现为皮肤轻度瘀斑,无明显出血征象。用药2周后患者自诉步态较前好转。2个疗程后可生活自理,步态基本恢复正常。4个疗程后复查颅脑增强MRI,提示完全缓解。2019年8月停药观察,目前仍处于无病缓解状态。

讨论:研究显示超半数原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者存在MYD88突变,且多伴CD79B突变,提示可能对布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂敏感。既往研究报道伊布替尼具有良好的血脑屏障穿透性,且单药治疗PCNSL具有较高的缓解率。数项研究表明,替莫唑胺对PCNSL具有良好疗效,适合老年PCNSL患者的治疗。本病例提示伊布替尼联合替莫唑胺方案对于初治老年PCNSL患者安全有效,值得开展前瞻性研究进一步验证。

(收稿日期:2020-02-24)

(本文编辑:律琦)