

尼洛替尼和达沙替尼作为二三线药物治疗慢性髓性白血病慢性期和加速期患者的疗效及影响因素分析

袁婷 赖悦云 秦亚溱 石红霞 黄晓军 侯悦 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 分析二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)尼洛替尼和达沙替尼作为二三线药物治疗慢性髓性白血病(CML)慢性期(CP)和加速期(AP)患者的治疗反应和预后,以及相关影响因素。**方法** 回顾性分析2008年1月至2018年11月北京大学人民医院收治的一二线TKI治疗失败并接受尼洛替尼或达沙替尼作为二三线治疗的CML-CP和AP患者资料。**结果** 共收集183例尼洛替尼和达沙替尼作为二线治疗和43例尼洛替尼和达沙替尼作为三线治疗的CML-CP或AP患者。二线TKI治疗患者中,中位随访21(1~135)个月,完全血液学反应(CHR)率为80.4%,完全细胞遗传学反应(CCyR)率为56.3%,主要分子学反应(MMR)率为38.3%,3年疾病无进展生存(PFS)和总生存(OS)率分别为78.7%和93.1%。二线TKI治疗中,Sokal积分为高危、女性、一线TKI治疗期间获得最佳反应<CHR、诊断CML距转换二线TKI治疗时间 \geq 18个月、二线TKI治疗前为AP/血液学耐药、二线TKI治疗前未检测出BCR-ABL特殊突变、二线治疗中发生 \geq 3级血液学不良反应是获得细胞遗传学或分子学反应或PFS的不利影响因素。三线TKI治疗患者中,中位随访6(3~129)个月,CHR率为95.7%,CCyR率为29.3%,MMR率为18.6%,2年PFS和OS率分别为66.8%和93.8%。三线TKI治疗中,诊断距一线TKI治疗时间 \geq 6个月、二线TKI治疗期间未获得细胞遗传学反应、诊断距三线TKI治疗时间 \geq 60个月或转换治疗前疾病分期为AP患者获得治疗反应的比例显著降低或预后不良。**结论** 尼洛替尼和达沙替尼作为二三线药物可以有效治疗TKI耐药的CML-CP和AP患者,前次TKI治疗期间获得的最佳反应、换药前疾病分期和本次TKI治疗中是否发生 \geq 3级血液学不良反应等因素影响治疗结果。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 尼洛替尼; 达沙替尼; 伊马替尼

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.002

Analysis of the efficacy and influencing factors of nilotinib or dasatinib as second- or third-line treatment in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase and accelerated phase

Yuan Ting, Lai Yueyun, Qin Yazhen, Shi Hongxia, Huang Xiaojun, Hou Yue, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

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

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and prognosis of nilotinib or dasatinib as second- or third-line treatment in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase (CP) and accelerated phase (AP). **Methods** From January 2008 to November 2018, the data of CML patients who failed first- or second-line tyrosine kinase inhibitor (TKI)-therapy received nilotinib or dasatinib as second-line and third-line therapy were retrospectively reviewed. **Results** A total of 226 patients receiving nilotinib or dasatinib as second-line ($n=183$) and third-line ($n=43$) therapy were included in this study. With a median follow-up of 21 (range, 1–135) months, the cumulative rates of complete hematological response (CHR), complete cytogenetic response (CCyR) and major molecular response (MMR) were 80.4%, 56.3% and 38.3%, respectively in those receiving TKI as second-line TKI therapy. The 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates were 78.7% and 93.1%, respectively. Multivariate analyses showed that Sokal high risk, female gender, the best response achieved <CHR on the first-line TKI-therapy, the interval from diagnosis to switching to second-line TKI \geq 18 months, AP or

hematologic failure, or non-specific mutation of BCR-ABL kinase domain before second-line TKI therapy, developing severe hematologic toxicity during the second-line TKI therapy were variables associated with poor responses or outcomes on second-line TKI therapy. With a median follow-up of 6 (range, 3–129) months, the cumulative CHR, CCyR and MMR were 95.7%, 29.3%, and 18.6%, respectively in those receiving the third-line TKI therapy. The 2-year PFS and OS rates were 66.8% and 93.8%, respectively. The patients with an interval from diagnosis to starting TKI ≥ 6 months, achieving no cytogenetic response on the second-line TKI, the interval from diagnosis to starting second-line TKI ≥ 60 months, and progression to AP before the third-line TKI therapy had lower probabilities of responses and unfavorable outcomes. **Conclusions** The efficacy of dasatinib and nilotinib as second- or third-line TKI-therapy were active in the CML patients with TKI-resistance. The best response achieved on previous TKI-therapy, the disease phase before switching TKI, and the severe hematologic toxicity developing on the current TKI-therapy were associated with the responses and outcomes.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL positive; Nilotinib; Dasatinib; Imatinib

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.002

伊马替尼显著改善了慢性髓性白血病(CML)患者的预后^[1-2],但仍有部分患者因伊马替尼治疗失败或不耐受选择二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)^[3-4]。二代TKI(如尼洛替尼和达沙替尼)作为二三线治疗使得部分患者再次获得疗效^[5-7]。国外研究发现,尼洛替尼和达沙替尼作为二三线用药的治疗结果受耐药时BCR-ABL激酶结构域突变谱、疾病分期、前次TKI治疗期间获得的最佳疗效、TKI治疗失败至换转时间、用药前是否发生Ph阳性克隆性染色体异常(CCA/Ph⁺)等因素影响^[4, 8-12]。目前,国内关于尼洛替尼和达沙替尼作为二三线药物用于TKI耐药患者的治疗结果与预后影响因素分析仅有少数报道^[13-14]。我们回顾了本所尼洛替尼和达沙替尼作为二三线TKI治疗CML慢性期(CP)和加速期(AP)的连续病例,分析治疗结局以及相关影响因素。

病例与方法

一、病例

回顾性收集2008年1月至2018年11月就诊于我院、接受尼洛替尼或达沙替尼作为二三线药物治疗3个月以上、确诊CML、TKI耐药和转换TKI前均处于CP或AP的Ph⁺CML连续病例,急变期(BP)患者和具有T315I突变患者除外。所有患者均经细胞形态学、遗传学、分子学检查确诊为CML,疾病分期采用MDACC标准^[15]。根据ELN2013推荐^[16]和NCCN指南^[17]中关于TKI耐药后BCR-ABL突变指导下的药物选择原则,转换达沙替尼者除外具有T315I/A、F317L/V/C和V299L突变;转换尼洛替尼者除外Y253H、E255K/V和F359C/V/I,以保证所转换的二代TKI均为体外研究证实为非耐药的BCR-ABL突变类型,即理论上讲所转换的二代TKI均是

可能治疗有效的药物。

二、定义

1. 治疗失败:一二线TKI治疗失败标准参照ELN2013推荐^[16]。符合下列任何一项为一线TKI治疗失败:①3个月未达CHR或Ph⁺细胞 $> 95\%$;②6个月未达到主要细胞遗传学反应(MCyR)或BCR-ABL/ABL $> 10\%$;③12个月未达到完全细胞遗传学反应(CCyR)或BCR-ABL/ABL $> 1\%$;④任意时间失去完全血液学反应(CHR)或CCyR或主要分子学反应(MMR)或检出新的BCR-ABL激酶区域突变或检出新的CCA/Ph⁺。符合下列任何一项为二线TKI治疗失败:①3个月未达CHR或Ph⁺细胞 $> 95\%$;②6个月Ph⁺细胞 $> 65\%$ 或BCR-ABL/ABL $> 10\%$;③12个月未达到MCyR或BCR-ABL/ABL $> 10\%$;④任意时间失去CHR或部分细胞遗传学反应(PCyR)或CCyR或MMR或检出新的BCR-ABL激酶区域突变或检出新的CCA/Ph⁺。

2. TKI转换二三线TKI治疗前的耐药状态:包括以下情况:①疾病进展至AP,定义为CP患者疾病进展至AP或AP患者回到CP后再次进展为AP;②血液学耐药,定义为患者3个月未获得CHR或任意时间失去CHR,但处于CP;③细胞遗传学耐药,定义为患者已获得CHR,但根据ELN指南推荐,相应时间内未获得细胞遗传学反应或任意时间丧失曾经获得的细胞遗传学反应;④分子学耐药,定义为患者处于CHR和CCyR,但根据ELN指南推荐,服药12个月BCR-ABL/ABL $> 1\%$,或任意时间丧失MMR或检测出新的BCR-ABL突变。

3. BCR-ABL突变类型:①特殊突变:根据ELN2013推荐和NCCN指南标准,Y253H、E255K/V、F359C/V/I对尼洛替尼高度耐药,但对达沙替尼

敏感, T315I/A、F317L/V/C、V299L 对达沙替尼高度耐药, 但对尼洛替尼敏感, 这些突变在本研究中定义为特殊突变; ②普通突变: 上述突变以外的 BCR-ABL 激酶区域突变。

4. 血液学不良反应: 尼洛替尼和达沙替尼作为二三线 TKI 治疗时, 因 HGB 不作为调整药物剂量的标准, 故本研究只关注白细胞和(或)血小板减少。根据 CTCAE 4.03 版本进行分级。

5. 治疗反应: 尼洛替尼和达沙替尼作为二三线 TKI 治疗中, CHR、CCyR、MMR 定义见文献[18]。本研究中, CHR 可评估人群为疾病处于 AP 和血液学耐药的 CP 患者; CCyR 可评估人群为失去或未获得 CCyR 的患者; MMR 可评估人群为全部患者。

6. 预后评估: 尼洛替尼和达沙替尼作为二三线 TKI 治疗中, 无进展生存(PFS)时间指服用二三线 TKI 开始至发生以下任意情况: CP 患者疾病进展至 AP 或 BP、AP 患者回到 CP 后再次至 AP 或 BP、换为另一种 TKI 药物、接受 allo-HSCT 或任何原因所致的死亡或未次随访的时间。总生存(OS)时间指服用二三线 TKI 开始至任何原因所致的死亡、换为另一种 TKI 药物、接受 allo-HSCT 或未次随访的时间。

三、治疗与监测

作为二三线 TKI 治疗, 尼洛替尼起始剂量为 600 mg/d 或 800 mg/d; 达沙替尼: CP 患者 100 mg/d, AP 患者 100 mg/d 或 140 mg/d。治疗过程中, 根据患者治疗反应、药物不良反应和(或)耐受情况调整剂量, 药物选择及剂量调整参照 ELN2013 指南^[16]和中国 CML 诊断与治疗指南(2016年版)^[18]。

监测血常规和白细胞分类。采用骨髓标本, 经 G 显带法分析染色体核型。采用外周血标本, 检测 BCR-ABL 水平, 以国际标准化(IS)数值表示。监测频率、检测时机和反应评估详见文献[19]。采用 Sanger 测序检测 ABL 突变^[20], 监测时机为二三线 TKI 治疗前和治疗过程中未获得最佳反应时。

四、随访

主要采用门诊随访, 随访截至 2019 年 3 月。

五、统计学处理

连续变量采用中位数作为界值。影响 CHR 的因素采用卡方检验, $P < 0.2$ 的变量代入二元 Logistic 回归模型进行多因素分析。影响 CCyR、MMR、PFS 和 OS 的因素采用 Kaplan-Meier 生存分析法进行 Log-rank 检验, $P < 0.2$ 的因素代入 Cox 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析均采用 SPSS 21.0 软件。

结 果

一、尼洛替尼和达沙替尼作为二线 TKI 治疗

1. 患者特征: 共收集 183 例一线 TKI 治疗失败患者, 男 115 例(62.8%), 确诊时 CP 166 例, AP 17 例。转换二线 TKI 前, 患者中位年龄 43 (14 ~ 82) 岁, CP 155 例, AP 28 例。患者详细临床资料见表 1。

表 1 二代 TKI 作为二线和三线药物治疗的慢性髓性白血病慢性期和加速期患者治疗前与治疗中特征

特征	二线治疗 (183 例)	三线治疗 (43 例)
男性[例(%)]	115(62.8)	22(51.2)
诊断时年龄[岁, M(范围)]	40(11 ~ 80)	33(18 ~ 75)
诊断时疾病状态[例(%)]		
慢性期	166(91.8)	42(97.7)
Sokal 积分		
低危	23(12.6)	5(11.6)
中危	40(21.9)	7(16.3)
高危	33(18.0)	7(16.3)
不详	70(38.3)	23(53.5)
加速期	17(9.3)	1(2.3)
TKI 前治疗[例(%)]		
羟基脲	87(47.5)	22(51.2)
干扰素	33(18.0)	9(20.9)
化疗	15(8.2)	6(14.0)
确诊至服用一线 TKI 时间[月, M(范围)]	1(0 ~ 231)	2(0 ~ 131)
本次治疗前服用 TKI 种类[例(%)]		
伊马替尼	176(96.2)	1(2.3)
尼洛替尼	5(2.7)	33(76.7)
达沙替尼	2(1.1)	9(20.6)
前次 TKI 最佳疗效[例(%)]		
<CHR	13(7.1)	5(11.6)
CHR	107(58.5)	20(46.5)
≥MCyR	63(34.4)	18(41.9)
既往 TKI 服药时间[月, M(范围)]	14(1 ~ 174)	42(10 ~ 107)
本次 TKI 治疗前年龄[岁, M(范围)]	43(14 ~ 82)	39(21 ~ 84)
本次 TKI 治疗前疾病分期[例(%)]		
慢性期	155(84.7)	31(72.1)
加速期	28(15.3)	12(27.9)
确诊至本次 TKI 治疗时间[月, M(范围)]	19(1 ~ 240)	59(11 ~ 215)
本次 TKI 治疗前耐药状态[例(%)]		
加速期	28(15.3)	12(27.9)
血液学耐药	31(16.9)	11(25.6)
细胞遗传学耐药	109(59.6)	18(41.9)
分子学耐药	15(8.2)	2(4.7)
本次 TKI 治疗前 BCR-ABL 突变状态[例(%)]		
无突变	114(62.3)	17(39.5)
普通突变	44(24.0)	13(30.2)
特殊突变	25(13.7)	13(30.2)
本次 TKI 治疗前 CCA/Ph ⁺ [例(%)]	36(19.7)	11(25.6)
本次 TKI 种类[例(%)]		
尼洛替尼	107(58.5)	8(18.6)
达沙替尼	76(41.5)	35(81.4)

注: TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; CHR: 完全血液学反应; MCyR: 主要细胞遗传学反应; CCA/Ph⁺: Ph 阳性克隆性染色体异常

2. 治疗反应:中位随访21(1~135)个月,56例AP或血液学耐药患者中,45例(80.4%)获得CHR;除分子学耐药外的167例患者中,94例(56.3%)获得CCyR;全部患者中,70例(38.3%)获得MMR。

将患者基线特征(性别、诊断时疾病状态、诊断距TKI治疗时间是否<6个月、一线TKI最佳反应、一线TKI服药时间是否<12个月、二线TKI前耐药状态、诊断距二线TKI治疗时间是否<18个月、二线TKI治疗前BCR-ABL突变状态、二线TKI治疗中是否发生≥3级血液学不良反应)与二代TKI作为二线治疗获得的CHR、CCyR和MMR进行单因素分

析,结果见表2。多因素分析结果显示,Sokal积分为高危、二线TKI治疗前未检测出BCR-ABL特殊突变和二线TKI治疗中发生≥3级血液学不良反应为获得CCyR和MMR的共同不利影响因素。此外,一线TKI治疗期间获得最佳反应<CHR或诊断距转换二线TKI治疗时间≥18个月为获得CCyR的不利影响因素,诊断为AP为获得MMR的不利影响因素(表3)。未发现影响获得CHR的因素。

3. 疾病进展与生存:随访期内,疾病进展至AP或BP患者38例,死亡13例,其中非CML相关死亡3例。全部患者中,3年PFS和OS率分别为78.7%

表2 以尼洛替尼及达沙替尼作为二线治疗的慢性髓性白血病慢性期和加速期患者治疗反应单因素分析

因素	CHR			CCyR			MMR		
	例数	率(%)	P值	例数	率(%)	P值	例数	率(%)	P值
性别			0.209			0.166			0.190
男	37	86.5		106	72.4		115	50.2	
女	19	68.4		61	70.9		68	51.8	
诊断时疾病状态			0.359			0.182			0.002
慢性期									
Sokal积分									
低危	7	100.0		18	67.0		23	65.7	
中危	11	72.7		35	70.4		40	61.6	
高危	6	66.7		31	67.8		33	52.7	
不详	24	79.2		69	67.7		70	36.1	
加速期	8	87.5		14	100.0		17	64.9	
诊断距TKI治疗时间			0.664			0.113			0.012
<6个月	35	77.1		111	23.6		127	59.8	
≥6个月	21	85.7		56	40.3		56	33.4	
一线TKI最佳反应			0.326			<0.001			<0.001
<CHR	11	63.6		13	34.5		13	27.3	
CHR	34	85.3		106	66.2		107	38.6	
≥MCyR	11	81.8		48	94.0		63	73.1	
一线TKI服药时间			0.175			0.374			0.509
<12个月	23	69.6		67	80.5		70	59.1	
≥12个月	33	87.9		100	67.6		113	43.4	
二线TKI前耐药状态			0.690			0.861			0.232
加速期	25	76.0		28	65.0		28	43.0	
血液学耐药	31	83.9		31	76.7		31	23.8	
细胞遗传学或分子学耐药	0	0		108	66.7		124	45.8	
诊断距二线TKI治疗时间			0.688			0.062			0.343
<18个月	20	75.0		80	91.9		86	55.9	
≥18个月	36	83.3		87	61.2		97	46.2	
二线TKI前伴有CCA/Ph ⁺			0.487			0.788			0.890
是	18	72.2		36	69.6		36	36.4	
否	38	84.2		131	73.0		147	48.9	
二线TKI治疗前BCR-ABL突变状态			0.742			0.008			0.003
无突变	25	84.0		108	64.8		114	45.5	
普通突变	20	80.0		39	75.9		44	52.0	
特殊突变	11	72.7		20	100.0		25	74.0	
二线TKI治疗中发生≥3级血液不良反应			1.000			<0.001			<0.001
有	21	81.0		54	51.9		54	24.8	
无	35	80.0		113	80.9		129	61.9	

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CHR:完全血液学反应;MCyR:主要细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;CCA/Ph⁺:Ph阳性克隆性染色体异常

表3 以尼洛替尼及达沙替尼作为二线药物治疗的慢性髓性白血病慢性期和加速期患者治疗反应多因素分析

因素	CCyR			MMR		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
诊断时疾病状态			0.093			0.002
慢性期						
Sokal 积分						
低危(参考组)						
中危	0.6	0.3 ~ 1.2	0.115	0.4	0.2 ~ 0.9	
高危	0.4	0.2 ~ 0.8	0.015	0.3	0.2 ~ 0.8	
不详	0.4	0.2 ~ 0.8	0.014	0.3	0.1 ~ 0.8	
加速期	0.4	0.2 ~ 1.0	0.070	0.2	0.1 ~ 0.5	
一线 TKI 最佳反应分类			0.005			
<CHR(参考组)						
CHR	1.3	0.4 ~ 4.1	0.706			
≥MCyR	2.7	0.8 ~ 9.0	0.107			
诊断距转换二线 TKI 治疗时间(≥18个月)	0.6	0.4 ~ 1.0	0.042			
二线 TKI 前 BCR-ABL 突变状态			0.059			0.002
无突变(参考组)						
特殊突变	2.1	1.1 ~ 3.9	0.018	3.2	1.7 ~ 6.1	<0.001
普通突变	1.3	0.8 ~ 2.3	0.288	1.4	0.8 ~ 2.6	0.235
二线 TKI 治疗中未发生≥3级血液学不良反应	2.2	1.3 ~ 3.7	0.006	3.8	1.9 ~ 7.6	<0.001

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CHR:完全血液学反应;MCyR:主要细胞遗传学反应

和93.1%。

将患者基线特征(同上)与二代TKI作为二线治疗中PFS和OS之间进行单因素分析,结果见表4。多因素分析结果显示,女性、一线TKI获得最佳反应<CHR或二线TKI治疗前耐药状态为AP或血液学耐药是影响PFS的不利因素。未发现OS的影响因素。

二、尼洛替尼和达沙替尼作为三线治疗

1. 患者特征:共收集43例二线TKI治疗失败患者,男22例(51.2%),确诊时CP42例,AP1例。转换三线TKI前,患者中位年龄39(21~84)岁,CP31例,AP12例。患者详细临床资料见表1。

2. 治疗反应:中位随访6(3~129)个月,AP或血液学耐药的23例患者中,22例(95.7%)获得CHR;除分子学耐药外的41例患者中,12例(29.3%)获得CCyR;所有患者中,8例(18.6%)获得MMR。

将患者基线特征(性别、诊断时疾病状态、诊断距TKI治疗时间是否<6个月、二线TKI最佳反应、既往TKI服药时间是否<42个月、三线TKI前疾病分期、诊断距转换三线TKI治疗时间是否<60个月、三线TKI治疗前BCR-ABL突变状态、三线TKI治疗中发生≥3级血液学不良反应)与二代TKI作为三线治疗治疗中获得的CHR、CCyR和MMR进行单因素分析显示,诊断距转换三线TKI治疗时间≥60个月的患者获得CCyR(20.0%对63.2%, $P=0.029$)和MMR(0对48.5%, $P=0.007$)的比例显著

降低,二线TKI治疗期间获得最佳反应<MCyR的患者获得CCyR的比例显著降低(40.0%对100.0%, $P=0.005$),诊断距TKI治疗时间≥6个月的患者获得MMR的比例显著降低(0对40.0%, $P=0.023$)。

3. 疾病进展与生存分析:观察期内,疾病进展至AP或BP患者10例,其中2例因疾病进展死亡。全部患者中,2年PFS和OS率分别为66.8%和93.8%。

将患者基线特征(同上)与PFS、OS之间进行单因素分析显示,三线TKI治疗前疾病分期为AP患者2年OS率显著降低(80.0%对100.0%, $P=0.033$)。因例数较少,未进行多因素分析。

讨 论

我们报道了尼洛替尼和达沙替尼作为二三线TKI治疗CML-CP或AP患者的治疗结果及影响因素。二线TKI治疗可评估患者中,80%获得CHR,超过半数获得CCyR,近40%获得MMR,3年PFS和OS率分别为78.7%和93.1%。Sokal积分为高危、女性、一线TKI治疗期间获得最佳反应<CHR、诊断CML距转换二线TKI治疗时间≥18个月、二线治疗前为AP/血液学耐药、二线TKI治疗前未检测出BCR-ABL特殊突变、二线治疗中发生≥3级血液学不良反应是获得治疗反应的不利影响因素。三线TKI治疗可评估患者中,>90%获得CHR,约30%获得CCyR,2年PFS和OS率分别为66.8%和

表4 以尼洛替尼及达沙替尼作为二线药物治疗的慢性髓性白血病慢性期和加速期患者预后单因素分析

因素	例数	PFS		OS	
		率(%)	P值	率(%)	P值
性别			0.096		0.487
男	115	84.4		92.0	
女	68	69.1		93.4	
诊断时疾病状态			0.964		0.153
慢性期					
Sokal 积分					
低危	23	73.3		100.0	
中危	40	85.0		97.4	
高危	33	81.5		84.3	
不详	70	78.2		90.9	
加速期	17	72.4		100.0	
诊断距 TKI 治疗时间			0.501		0.379
<6 个月	127	80.9		94.4	
≥6 个月	56	75.6		91.3	
一线 TKI 治疗最佳反应			<0.001		<0.001
<CHR	13	0.0		54.7	
CHR	107	79.2		95.5	
≥MCyR	63	88.4		94.9	
一线 TKI 服药时间			0.606		0.656
<12 个月	70	76.4		94.6	
≥12 个月	113	80.6		92.7	
二线 TKI 治疗前耐药状态			<0.001		<0.001
加速期	31	42.3		74.6	
血液学耐药	31	77.6		96.7	
细胞遗传学或分子学耐药	124	88.5		98.2	
诊断距二线 TKI 治疗时间			0.326		0.293
<18 个月	86	81.8		95.6	
≥18 个月	97	76.6		91.4	
二线 TKI 治疗前伴有 CCA/Ph ⁺			0.003		0.069
是	36	52.8		84.3	
否	147	83.1		94.6	
二线 TKI 治疗期 BCR-ABL 突变状态			0.511		0.761
无突变	114	77.1		92.2	
特殊突变	44	76.1		87.5	
普通突变	25	81.9		97.6	
二线 TKI 治疗中发生 ≥3 级血液学不良反应			0.019		0.966
有	54	69.8		97.4	
无	129	82.8		91.5	

注: PFS: 无进展生存; OS: 总生存; 所有患者均可评估 PFS 和 OS。TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; CHR: 完全血液学反应; MCyR: 主要细胞遗传学反应; CCA/Ph⁺: Ph 阳性克隆性染色体异常

93.8%。诊断距 TKI 治疗时间 ≥6 个月、二线 TKI 治疗期间未获得细胞遗传学反应、诊断距三线 TKI 治疗时间 ≥60 个月或转换治疗前疾病分期为 AP 患者治疗反应的获得比例或 OS 率显著降低。

全球多中心结果显示,二代 TKI 尼洛替尼和达沙替尼作为二线治疗可以挽救伊马替尼治疗失败的患者^[21-22],作为三线治疗,可以挽救部分二线 TKI 治疗失败患者^[5,23]。本研究结果显示,达沙替尼和

尼洛替尼作为二线 TKI 治疗 CP 和 AP 患者,治疗反应的获得比例、PFS 和 OS 率,与国内外报道一致。既往研究显示 Sokal 积分、一线 TKI 治疗期间获得最佳治疗反应、一线 TKI 治疗失败距二线 TKI 开始治疗时间、二代 TKI 治疗前是否存在 CCA/Ph⁺ 和疾病分期影响二线治疗反应及生存^[6,8,10,12-13,24],本研究二代 TKI 作为二线或三线治疗,也有相似发现。

国内外研究发现,发生严重血液学不良反应、BCR-ABL 激酶区域突变是影响一线 TKI 治疗反应和预后的因素^[4,25-27]。Ángeles-Velázquez 等^[25]研究发现大部分服用伊马替尼因严重不良反应停药患者与疾病进展相关。于露等^[27]也曾报道发生严重的白细胞和(或)血小板减少降低了一线 TKI 治疗中的细胞遗传学和分子学反应率。本研究结果显示,二代 TKI 作为二线治疗中,发生 ≥3 级血液学不良反应的患者更不易获得 CCyR、MMR。推测可能与以下机制相关:①TKI 治疗过程中,异常的 Ph⁺ 白血病细胞克隆和正常造血均会受到抑制。出现严重血液学不良反应的患者,可能本身骨髓中残留的正常造血干祖细胞较少,因此其获得治疗反应的速度慢于不发生严重血液学不良反应者^[27]。②发生严重血液学不良反应后,TKI 常被迫减量或停用,导致治疗反应的下降。

本研究还发现,二线或三线 TKI 治疗前检测出特殊突变患者较无突变或普通突变患者更易获得 CCyR 和(或)MMR,女性为 PFS 的不利影响因素,既往少有报道,需更大病例数研究的证实。

本研究的缺陷:①本研究为回顾性研究,前期疾病记录不完整;②三线 TKI 治疗因病例数少,只进行了单因素分析;③本研究中达沙替尼更多应用于 AP 和三线治疗,因而未比较尼洛替尼和达沙替尼治疗反应及预后差异。

总之,本研究结果显示,尼洛替尼和达沙替尼作为二三线药物可以有效治疗 TKI 耐药的 CML-CP 和 AP 患者,前次 TKI 治疗期间获得最佳反应、疾病分期和治疗中是否发生 ≥3 级血液学不良反应等因素影响治疗结果。

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] 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.
- [3] Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, et al. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):67-75. DOI: 10.1002/ajh.24247.
- [4] Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history [J]. *Leukemia*, 2010, 24(1):6-12. DOI: 10.1038/leu.2009.193.
- [5] Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy [J]. *Blood*, 2010, 116(25):5497-5500. DOI: 10.1182/blood-2010-06-291922.
- [6] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2531-2541. DOI: 10.1056/NEJMoa055229.
- [7] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2542-2551. DOI: 10.1056/NEJMoa055104.
- [8] Jiang Q, Qin YZ, Lai YY, et al. Patients with Philadelphia-positive leukemia with Y253H or F359V mutation have a high risk of developing new mutations in the setting of dasatinib resistance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7):2075-2081. DOI: 10.3109/10428194.2014.982639.
- [9] 黄晓军, 胡建达, 李建勇, 等. 达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11):889-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.001.
- [10] Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95(2):224-231. DOI: 10.3324/haematol.2009.012781.
- [11] Kim TD, 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(4):582-588. DOI: 10.3324/haematol.2009.014712.
- [12] Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112(3):516-518. DOI: 10.1182/blood-2008-02-141580.
- [13] 陈怡琳, 王龙, 袁国林, 等. 国产达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期患者的疗效和安全性分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2):98-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.002.
- [14] 江倩, 秦亚琛, 赖悦云, 等. BCR-ABL 突变检测指导下的达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓性白血病疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(1):7-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.002.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [19] 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.
- [20] Qin YZ, Huang XJ. Molecular detection of BCR-ABL in chronic myeloid leukemia [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1465:1-15. DOI: 10.1007/978-1-4939-4011-0_1.
- [21] Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase [J]. *Blood*, 2007, 109(10):4143-4150. DOI: 10.1182/blood-2006-09-046839.
- [22] Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, 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(4):1141-1145. DOI: 10.1182/blood-2010-03-277152.
- [23] Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up [J]. *Blood*, 2009, 114(20):4361-4368. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221531.
- [24] Breccia M, Molica M, Colafigli G, et al. Prognostic factors associated with a stable MR4.5 achievement in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(7):7534-7540. DOI: 10.18632/oncotarget.23691.
- [25] Ángeles-Velázquez JL, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, et al. Imatinib intolerance is associated with blastic phase development in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 Suppl:S82-85. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.028.
- [26] Qin Y, Chen S, Jiang B, et al. Characteristics of BCR-ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(1):47-52. DOI: 10.1007/s00277-010-1039-5.
- [27] 于露, 秦亚琛, 赖悦云, 等. 慢性髓性白血病患者服用酪氨酸激酶抑制剂期间发生的严重血液学不良反应及其对治疗反应的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(4):281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.004.

(收稿日期:2019-08-07)

(本文编辑:王叶青)