

# BCR-ABL 激酶区突变在酪氨酸激酶抑制剂耐药慢性髓性白血病患者中的分布及其影响因素

石大雨 秦亚溱 赖悦云 石红霞 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 分析酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药的慢性髓性白血病(CML)患者BCR-ABL激酶区突变状况、类型和影响因素。方法 回顾性分析2001年6月至2019年9月就诊于北京大学人民医院并发生TKI耐药的CML患者的BCR-ABL激酶区突变状况。采用Sanger测序法检测BCR-ABL激酶区突变,二元Logistic回归模型进行多因素分析。结果 共纳入804例CML患者,发生1 093例次TKI耐药,其中对伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼耐药分别为576(52.7%)、238(21.8%)、279(25.5%)例次。伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药患者BCR-ABL突变检出率分别为50.5%、63.9%和57.3%,T315I突变检出率均最高,分别为12.3%、27.3%和34.1%。此外,检出率 $\geq 5\%$ 的突变类型在伊马替尼耐药患者中为Y253F/H(7.5%)和F359V/C/I(5.6%),在尼洛替尼耐药患者中为F359V/C/I(12.2%)、Y253F/H(11.8%)和E255K/V(10.5%),在达沙替尼耐药患者中为F317L/V/I/C(11.5%)和E255K/V(5.4%)。多因素分析显示,TKI减停药史是影响BCR-ABL突变检出的共同因素,无TKI减停药史患者突变检出率更高。此外,男性、年龄小、无共存疾病、诊断至服用当前TKI间隔较长、开始服用当前TKI时为进展期、继发耐药、耐药时处于进展期或血液学耐药与较高比例检出BCR-ABL突变相关。发生治疗失败至筛查BCR-ABL突变时间间隔、耐药时当前TKI和总TKI服用时间也与突变检出率相关。服用达沙替尼或尼洛替尼,继发耐药与检出T315I突变相关。结论 CML患者发生TKI耐药时,半数以上的患者检测出BCR-ABL突变,其中T315I突变比例最高,人口学、疾病状态和TKI用药等临床特征与BCR-ABL突变的检出率和类型相关。

**【关键词】** 白血病,髓性,慢性; 酪氨酸激酶抑制剂; 耐药; BCR-ABL激酶区突变; T315I突变

基金项目:国家自然科学基金(81370637)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.006

## Variables associated with BCR-ABL kinase domain mutation in TKI-resistant patients with chronic myeloid leukemia

Shi Dayu, Qin Yazhen, Lai Yueyun, Shi Hongxia, 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】 Objectives** To explore BCR-ABL kinase domain mutation profiles and clinical variables associated with them in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant patients with chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** Imatinib-, nilotinib-, and/or dasatinib-resistant patients with CML who screened BCR-ABL mutation (s) in Peking University People's Hospital between June 2001 and September 2019 were retrospectively reviewed. BCR-ABL mutation was analyzed by Sanger sequencing. Binary logistic regression model was built to identify independent clinical variables associated with developing BCR-ABL mutation (s). **Results** Data of 1 093 TKI-resistant cases in 804 patients who experienced resistance to imatinib ( $n = 576, 52.7\%$ ), nilotinib ( $n = 238, 21.8\%$ ), and dasatinib ( $n = 279, 25.5\%$ ) were analyzed. In total, 291 (50.5%) imatinib-, 152 (63.9%) nilotinib-, and 160 (57.3%)

dasatinib-resistant cases developed BCR-ABL mutation (s). T315I mutation was the most frequent mutation detected in imatinib-, nilotinib-, and dasatinib-resistant cases, accounting for 12.3%, 27.3%, and 34.1%, respectively. Y253F/H (7.5%) and F359V/C/I (5.6%) were the mutation detected in  $\geq 5\%$  imatinib-resistant cases; F359V/C/I (12.2%), Y253F/H (11.8%), and E255K/V (10.5%) in nilotinib-resistant cases; and F317L/V/I/C (11.5%) and E255K/V (5.4%) in dasatinib-resistant cases. In multivariate analyses, no TKI dose reduction or discontinuation of TKI therapy was the common variable associated with developing BCR-ABL mutation(s). Other variables associated with developing BCR-ABL mutation(s) in imatinib-, nilotinib-, or dasatinib-resistant cases included male gender, younger age, no comorbidity, advanced phase before starting current TKI therapy, longer interval from diagnosis to starting current TKI therapy, acquired resistance, and TKI resistance due to progression to advanced phase or hematologic failure. In addition, interval from TKI failure to BCR-ABL mutation detection, starting initial TKI therapy to TKI failure, and starting current TKI therapy to TKI failure were associated with the frequency of developing BCR-ABL mutation. Dasatinib and nilotinib use and acquired resistance were identified to be associated with the development of T315I mutation in multivariate analyses. **Conclusions** More than half of TKI-resistant CML patients developed BCR-ABL mutation (s) by Sanger sequencing. T315I mutation was the most frequently detected. Clinical variables significantly associated with developing BCR-ABL mutation(s) should be used not only as basis for the choice of subsequent TKIs but also the understanding of TKI-resistant mechanisms.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic; Tyrosine kinase inhibitor; Drug resistance; BCR-ABL kinase domain mutation; T315I mutation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81370637)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.006

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)显著改善了慢性髓性白血病(CML)患者的预后,但仍有部分患者在TKI治疗过程中出现耐药。既往研究显示,接受伊马替尼治疗的CML患者中,1年内20%~30%患者发生耐药<sup>[1-3]</sup>。BCR-ABL激酶区突变是TKI耐药的主要机制之一,突变改变了BCR-ABL的构象,影响其与TKI结合,进而抑制TKI抗肿瘤效应。其中,T315I突变患者对一代TKI(伊马替尼)和二代TKI(尼洛替尼、达沙替尼)广泛耐药<sup>[4]</sup>。BCR-ABL激酶区突变是国内外专家公认选择TKI治疗CML患者时的重要参考<sup>[5-6]</sup>。国外已有多项研究报道TKI耐药CML患者BCR-ABL激酶区突变的类型<sup>[7-10]</sup>,国内也有研究报道中国TKI耐药CML患者的突变类型,但病例数相对较少<sup>[11-13]</sup>。为此,本研究中我们回顾性分析了自2001年6月至2019年9月于北京大学人民医院就诊并发生TKI耐药的CML患者,分析BCR-ABL激酶区突变在中国CML患者中的分布特征,并探究与BCR-ABL激酶区突变特别是T315I突变相关的因素。

## 病例与方法

1. 病例:回顾性收集2001年6月至2019年9月就诊于北京大学人民医院并发生TKI耐药的CML患者临床资料。CML的分期参考欧洲白血病网(European Leukemia Net, ELN)指南标准<sup>[5]</sup>。

2. TKI耐药:①一线TKI耐药:采用ELN推荐中

TKI作为一线治疗反应评估中的“治疗失败”标准:治疗3个月时未达完全血液学反应(CHR)或Ph<sup>+</sup>细胞比例>95%,治疗6个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%或Ph<sup>+</sup>细胞比例>35%,治疗12个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>>1%或Ph<sup>+</sup>细胞比例>0,任何时间失去CHR、完全细胞遗传学反应(CCyR, Ph<sup>+</sup>细胞为0)或主要分子学反应(MMR, BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%),出现新的BCR-ABL激酶区突变,进展至加速期或急变期,出现Ph<sup>+</sup>克隆演变(CCA/Ph<sup>+</sup>, Ph<sup>+</sup>细胞基础上的其他克隆性染色体异常)。②二线TKI耐药:治疗3个月时未达CHR或Ph<sup>+</sup>细胞比例>95%,治疗6个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%或Ph<sup>+</sup>细胞比例>65%,治疗12个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>>10%或Ph<sup>+</sup>细胞比例>35%,任何时间失去CHR、部分细胞遗传学反应(PCyR, Ph<sup>+</sup>细胞比例1%~35%)、CCyR或MMR,出现新的BCR-ABL激酶区突变,进展至加速期或急变期,出现CCA/Ph<sup>+</sup>。③三线TKI耐药:目前国内外尚无统一的三线TKI耐药标准,本研究采用与二线TKI耐药相同的标准。④原发耐药:患者在治疗初期即对TKI缺乏血液学、细胞遗传学或分子学反应。⑤继发耐药:患者在获得一段时间、一定程度的治疗反应后再次丧失反应。⑥TKI耐药次数:同一患者先后服用多种TKI,每发生一种TKI耐药记为一次TKI耐药。⑦BCR-ABL突变:同一患者先后发生多次TKI耐药,每次TKI耐药时检出新的BCR-ABL突变类型记为服用该TKI时检出的BCR-ABL突变。

3. BCR-ABL 激酶区突变分析:采用红细胞裂解法获得CML患者骨髓或外周血中有核细胞,采用TRIzol法提取总RNA。总RNA经逆转录酶逆转录成cDNA<sup>[14]</sup>,按既往报道的方法采用巢式PCR进行ABL激酶区扩增,PCR终产物为863 bp,对应ABL蛋白的第219~506氨基酸<sup>[11]</sup>。将PCR测序结果与野生型ABL基因(美国GeneBank X16416.1)进行序列比对,确定突变类型。

4. 统计学处理:连续变量通过ROC曲线确定影响突变的界值。患者疾病特征采用描述性统计分析,组间比较采用Person卡方检验。将单因素分析中 $P < 0.2$ 的因素纳入二元Logistic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软件进行统计学分析。

## 结 果

### 一、患者临床特征

本研究纳入804例CML患者,共发生1 093例次TKI耐药,其中对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药分别为576(52.7%)、238(21.8%)和279例次(25.5%)。男性710例次(65.0%),中位年龄38(4~83)岁,468例次(42.8%)合并其他疾病,162例次(14.8%)在开始服用当前TKI时为进展期(加速期或急变期),479例次(43.8%)曾有TKI减停药史。554例次(50.7%)为TKI原发耐药。对当前TKI耐药时,有182(16.7%)、104(9.5%)、518(47.4%)和200例次(18.3%)分别处于进展期、血液学耐药(慢性期、但丧失或未达CHR)、细胞遗传学耐药和分子学耐药。804例患者中,检测T315I突变时所服用的TKI(一次或多次BCR-ABL突变检测均未检出突变者记首次检测时所服用的TKI,检出非T315I突变者记首次检出该突变时所服用的TKI,检出T315I突变者记首次检出T315I突变时所服用的TKI)分别为伊马替尼386例(48.0%),尼洛替尼182例(22.6%),达沙替尼236例(29.4%);一代TKI 386例(48.0%),二代TKI 418例(52.0%);一线TKI 423例(52.6%),二线TKI 273例(34.0%),三线及以上TKI 108例(13.4%)。对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药患者的临床特征详见表1。

### 二、BCR-ABL 激酶区突变类型

1. 伊马替尼耐药:576例次伊马替尼耐药中,291例次(50.5%)检出突变,其中54例次(9.4%)检出至少2种突变。在所有44种BCR-ABL突变类型中,T315I突变发生率最高,共71例次(12.3%),其

次为Y253F/H(43例次,7.5%)、F359V/C/I(32例次,5.6%)(图1A)。P环突变共105例次(18.2%),包括Y253F/H(43例次,7.5%)、E255K/V(25例次,4.3%)、G250E(22例次,3.8%)、Q252H(8例次,1.4%)和L248V(7例次,1.2%)。

2. 尼洛替尼耐药:238例次尼洛替尼耐药中,152例次(63.9%)检出突变,其中25例次(10.5%)检出至少2种突变。共检出18种突变类型,其中T315I突变发生率最高(65例次,27.3%),其次为F359V/C/I(29例次,12.2%)、Y253F/H(28例次,11.8%)和E255K/V(25例次,10.5%),发生率均 $> 5%$ (图1B)。P环突变共62例次(26.1%),包括Y253F/H(28例次,11.8%)、E255K/V(25例次,10.5%)、G250E(8例次,3.4%)和Q252H(1例次,1.4%)。

3. 达沙替尼耐药:279例次达沙替尼耐药中,160例次(57.3%)检出突变,其中24例次(8.6%)检出至少2种突变。共检出19种突变类型,其中T315I突变发生率最高(95例次,34.1%),其次为F317L/V/I/C(32例次,11.5%)、E255K/V(15例次,5.4%),发生率均 $> 5%$ (图1C)。P环突变共24例次(8.6%),包括E255K/V(15例次,5.4%)、G250E(5例次,1.8%)、Y253F/H(3例次,1.1%)和Q252H(1例次,0.4%)。

### 三、影响BCR-ABL 激酶区突变的因素

将检出任意BCR-ABL突变作为终点,根据ROC曲线确定相应连续变量的界值如下:在伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼耐药患者中,年龄分别为46、30和49岁,诊断至服用当前TKI间隔分别为6、30和30个月,发生治疗失败至筛查突变间隔分别为6、0和1个月,治疗失败时当前TKI服用时间分别为8、7和15个月,治疗失败时总TKI服用时间分别为8、7和17个月。将检出T315I突变作为终点,根据ROC曲线确定相应连续变量的界值如下:年龄为49岁,诊断至服用当前TKI间隔为6个月,发生治疗失败至筛查突变间隔为0个月,治疗失败时当前TKI服用时间为47个月,治疗失败时总TKI服用时间为14个月。

在伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药的CML患者中分别分析影响检出突变的因素,单因素分析纳入年龄、性别、共存疾病、开始服用当前TKI时分期、诊断至服用TKI间隔、诊断至服用当前TKI间隔、TKI减停药史、耐药时当前TKI服用时间、耐药类型(原发耐药或继发耐药;耐药时处于进展期、

表1 804例酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药慢性髓性白血患者的临床特征

特征	伊马替尼耐药 (576例次)	尼洛替尼耐药 (238例次)	达沙替尼耐药 (279例次)	所有患者 (804例)
男性[例(%)]	370(64.2)	163(68.5)	177(63.4)	532(66.2)
年龄[岁, M(范围)]	39(9~83)	37(8~80)	36(4~79)	38(4~83)
共存疾病[例(%)]				
无	339(58.9)	134(56.3)	145(52.0)	461(57.3)
有	235(40.8)	101(42.4)	132(47.3)	340(42.3)
不详	2(0.3)	3(1.3)	2(0.7)	3(0.4)
诊断至服用TKI间隔[例(%)]				
≤6个月	390(67.7)	138(58.0)	134(48.0)	524(65.2)
>6个月	186(32.3)	100(42.0)	145(52.0)	280(34.8)
诊断至服用当前TKI间隔[月, M(范围)]	1(0~196)	30(0~240)	50(0~243)	12(0~243)
开始服用当前TKI时分期[例(%)]				
慢性期	513(89.1)	192(80.7)	216(77.4)	675(84.0)
进展期	58(10.1)	45(18.9)	59(21.1)	123(15.3)
不详	5(0.9)	1(0.4)	4(1.4)	6(0.7)
TKI减停药史[例(%)]				
无	324(56.3)	139(58.4)	151(54.1)	441(54.9)
因不良反应减停	172(29.9)	80(33.6)	102(36.6)	271(33.7)
自行或其他原因减停	80(13.9)	19(8.0)	26(9.3)	92(11.4)
耐药类型[例(%)]				
原发耐药	269(46.7)	128(53.8)	157(56.3)	416(51.7)
继发耐药	200(34.7)	99(41.6)	97(34.7)	300(37.3)
不详	107(18.6)	11(4.6)	25(9.0)	88(10.9)
耐药类型[例(%)]				
耐药时处于进展期	93(16.1)	41(17.2)	48(17.2)	141(17.5)
血液学耐药	52(9.0)	24(10.1)	28(10.0)	62(7.7)
细胞遗传学耐药	300(52.1)	92(38.7)	126(45.2)	371(46.1)
分子学耐药	100(17.4)	48(20.2)	52(18.6)	157(19.5)
仅因发生突变耐药	26(4.5)	32(13.4)	23(8.2)	69(8.6)
不详	7(1.2)	1(0.4)	2(0.7)	4(0.5)
治疗失败时疾病分期[例(%)]				
慢性期	472(81.9)	195(81.9)	229(82.1)	662(82.3)
进展期	97(16.8)	41(17.2)	48(17.2)	139(17.3)
不详	7(1.2)	2(0.8)	2(0.7)	3(0.4)
发生治疗失败至筛查突变间隔[月, M(范围)]	0(0~125)	0(0~25)	0(0~46)	0(0~125)
治疗失败时当前TKI服用时间[月, M(范围)]	12(1~133)	6(1~157)	7(1~74)	8(1~157)
治疗失败时总TKI服用时间[月, M(范围)]	12(1~133)	25(2~157)	35(2~152)	18(1~157)

血液学耐药、细胞遗传学耐药、分子学耐药)、发生治疗失败至筛查BCR-ABL突变间隔等因素。在所有TKI耐药CML患者中分析影响检出T315I突变的因素,单因素分析时,除上述因素外,还纳入了当前TKI种类(伊马替尼、尼洛替尼或达沙替尼;一代或二代;一线、二线或三线及以上)。单因素分析结

果详见表2和表3。

在伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药CML患者中分别分析影响BCR-ABL突变检出的因素,多因素分析结果如表2所示,TKI减停药史是影响BCR-ABL突变检出的共同因素,因不良反应减停TKI的患者突变检出率均较无TKI减停药史的患

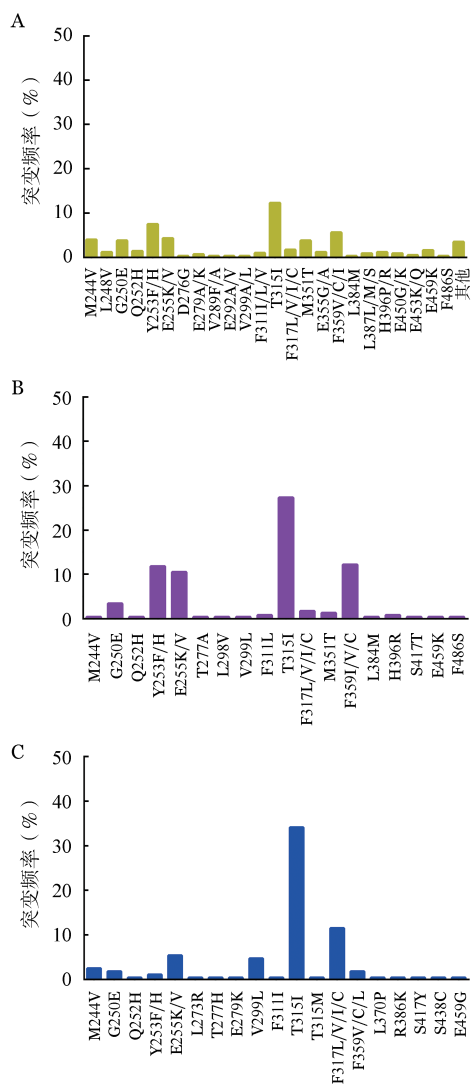


图1 对伊马替尼(A)、尼洛替尼(B)和达沙替尼(C)耐药CML患者突变特征

者更低。此外,男性、年龄小、无共存疾病、诊断至服用当前TKI间隔时间长、服用当前TKI时为进展期、继发耐药、耐药时处于进展期或血液学耐药和治疗失败时当前TKI服用时间长的患者突变检出率更高。发生治疗失败至筛查BCR-ABL突变时间间隔也与检出突变相关,在伊马替尼耐药CML患者中,间隔>6个月的患者突变检出率更高,而在达沙替尼耐药CML患者中,间隔≤1个月的患者突变检出率更高。

在所有CML患者中分析影响T315I突变检出的因素,多因素分析结果显示,男性( $P=0.069$ )、诊断至首次服用TKI间隔>6个月、服用尼洛替尼或达沙替尼和继发耐药患者T315I突变检出率更高,因不良反应减停TKI和治疗失败时当前TKI服用时

间>47个月( $P=0.051$ )的患者T315I突变检出率更低(表3)。

## 讨 论

我们的研究结果显示,伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药CML患者BCR-ABL突变检出率分别为50.5%、63.9%和57.3%,其中T315I突变检出率均为最高,分别为12.3%、27.3%和34.1%。无TKI减停药史是影响伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药患者检出突变的共同因素。对T315I突变分析显示,男性、诊断至首次服用TKI间隔>6个月、服用尼洛替尼或达沙替尼和继发耐药患者T315I突变检出率更高,因不良反应减停TKI和治疗失败时当前TKI服用时间>47个月的患者T315I突变检出率更低。

既往研究发现,伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药CML患者BCR-ABL突变检出率分别为12%~63%、24%~28%和14%~27%,其中多项研究中T315I突变检出率最高<sup>[15]</sup>。本研究中伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药CML患者BCR-ABL突变检出率与既往研究报道一致。

本研究结果显示,伊马替尼、尼洛替尼或达沙替尼耐药的CML患者中,无TKI减停药史患者突变检出率高于因不良反应减停TKI的患者。Vaidya等<sup>[16]</sup>发现BCR-ABL突变与TKI选择压力有关。因此,无TKI减停药史患者突变检出率高可能与TKI压力性选择作用更强相关。

尼洛替尼耐药CML患者中,男性和年轻患者BCR-ABL突变检出率更高。Pagnano等<sup>[17]</sup>报道了一项多中心回顾性研究,TKI(包括伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼)耐药的CML患者中,检出突变患者较未检出突变患者中位年龄更小[49(15~89)岁对51(15~89)岁, $P=0.01$ ],男性患者比例更高(64.1%对56.0%, $P=0.08$ )。伊马替尼和达沙替尼耐药患者中,发生治疗失败至筛查突变间隔与突变检出率相关,伊马替尼耐药患者间隔越长(>6个月),突变检出率更高,而在达沙替尼耐药患者中,间隔越短(<1个月),突变检出率更高。这种差异可能是由于伊马替尼多作为一线治疗,而达沙替尼则多作为二线或三线治疗。

我们的研究结果显示,诊断至服用当前TKI间隔长、耐药时处于进展期或血液学耐药、继发耐药与BCR-ABL突变检出率更高相关,与多项研究结果一致<sup>[8,10-11]</sup>。

表2 影响酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药慢性髓性白血病患者检出突变的单因素和多因素分析

因素	单因素分析						多因素分析					
	伊马替尼耐药		尼洛替尼耐药		达沙替尼耐药		伊马替尼耐药		尼洛替尼耐药		达沙替尼耐药	
	突变比例(%)	P值	突变比例(%)	P值	突变比例(%)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
性别		0.263		0.004		0.055						
女	45.0		43.9		45.9				对照			
男	50.0		65.0		58.2				2.6(1.2~5.6)	0.017		
年龄		0.010		0.017		0.131						
≤A	51.8		69.4		55.7				对照			
>A	40.0		52.2		43.2				0.4(0.2~1.0)	0.038		
共存疾病		0.060		0.017		0.239						
无	51.6		66.1		50.0				对照			
有	43.4		49.5		57.4		0.7(0.5~1.0)	0.060	0.4(0.2~0.9)	0.029		
诊断至服用TKI间隔		<0.001		0.263		0.196						
≤6个月	41.2		55.0		49.2							
>6个月	62.4		62.8		57.2							
诊断至服用当前TKI间隔		<0.001		0.008		0.027						
≤B	41.2		49.0		42.9				对照			对照
>B	62.4		67.3		57.9		2.0(1.3~3.0)	0.001			4.1(2.0~8.6)	<0.001
开始服用当前TKI时分期		0.012		0.006		0.445						
慢性期	45.9		53.6		52.0				对照		对照	
进展期	64.2		77.5		58.0		2.3(1.2~4.3)	0.010	6.2(2.0~19.0)	0.001		
TKI减停药史		<0.001		<0.001		<0.001					0.002	0.007
否	55.3		70.7		59.0				对照		对照	
因不良反应减停	36.7		40.0		40.0		0.4(0.3~0.7)	<0.001	0.3(0.1~0.6)	0.001	0.5(0.2~0.9)	0.014
自行或其他原因减停	45.6		53.3		81.8		0.5(0.3~0.9)	0.030	0.4(0.7~2.0)	0.242	2.7(0.7~9.9)	0.147
耐药类型		0.249		0.001		0.001					0.017	<0.001
原发耐药	44.6		49.6		48.1				对照		对照	
继发耐药	52.3		76.5		70.7				3.4(1.5~7.9)	0.005	4.4(2.1~9.1)	<0.001
不详	50.5		45.5		36.0				1.8(0.3~9.6)	0.479	1.0(0.3~3.0)	0.964
耐药类型		0.002		0.058		0.190					0.025	
分子学耐药	36.0		45.8		42.3				对照			
细胞遗传学耐药	48.0		58.7		54.0		1.5(0.9~2.5)	0.096				
血液学耐药	67.3		79.2		60.7		3.1(1.4~6.7)	0.004				
耐药时处于进展期	53.8		61.0		62.5		1.9(1.0~3.5)	0.044				
治疗失败时疾病分期		0.191		0.701		0.317						
慢性期	47.3		57.7		52.4							
进展期	54.6		61.0		60.4							
发生治疗失败至筛查突变间隔		<0.001		0.086		0.014						
≤C	44.1		69.6		63.7				对照			
>C	66.1		57.1		46.6		2.6(1.6~4.2)	<0.001			0.5(0.3~1.0)	0.034
治疗失败时当前TKI服用时间		<0.001		0.049		0.074						
≤D	39.5		52.8		50.5				对照			
>D	55.0		66.7		63.8		2.1(1.4~3.0)					
治疗失败时总TKI服用时间		<0.001		0.064		0.169						
≤E	39.1		44.4		60.9						对照	
>E	55.3		61.2		51.0						0.3(0.1~0.5)	<0.001

注:通过ROC曲线确定影响突变的界值:A:伊马替尼耐药46岁,尼洛替尼耐药30岁,达沙替尼耐药49岁;B:伊马替尼耐药6个月,尼洛替尼耐药30个月,达沙替尼耐药30个月;C:伊马替尼耐药6个月,尼洛替尼耐药0个月,达沙替尼耐药1个月;D:伊马替尼耐药8个月,尼洛替尼耐药7个月,达沙替尼耐药15个月;E:伊马替尼耐药8个月,尼洛替尼耐药7个月,达沙替尼耐药17个月

**表3** 影响酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药慢性髓性白血病患者检出 T315I突变的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	突变比例(%)	P值	OR (95% CI)	P值
性别		0.016		
女	20.8		对照	
男	30.0		1.4(1.0~2.1)	0.069
年龄		0.011		
≤49岁	28.5			
>49岁	20.8			
共存疾病		0.362		
无	25.5			
有	28.5			
诊断至服用TKI间隔		0.009		
≤6个月	23.6		对照	
>6个月	32.6		1.5(1.0~2.2)	0.030
诊断至服用当前TKI间隔		<0.001		
≤6个月	19.4			
>6个月	33.0			
开始服用当前TKI时分期		0.539		
慢性期	26.3			
进展期	29.1			
当前TKI		<0.001		<0.001
伊马替尼	18.4		对照	
尼洛替尼	31.6		1.9(1.2~3.0)	0.009
达沙替尼	37.5		2.3(1.5~3.6)	<0.001
当前TKI		<0.001		
一代	18.4			
二代	35.2			
当前TKI		<0.001		
一线	18.0			
二线	41.1			
三线及以上	26.3			
TKI减停药史		<0.001		<0.001
否	33.2		对照	
因不良反应减停	16.7		0.4(0.3~0.7)	<0.001
自行或其他原因减停	38.2		1.0(0.6~1.7)	0.955
耐药类型		<0.001		0.007
原发耐药	24.3		对照	
继发耐药	36.3		1.7(1.1~2.5)	0.011
不详	12.6		0.6(0.3~1.3)	0.197
耐药类型		0.006		
分子学耐药	22.9			
细胞遗传学耐药	24.5			
血液学耐药	43.8			
耐药时处于进展期	30.3			
治疗失败时疾病分期		0.358		
慢性期	26.2			
进展期	30.0			
发生治疗失败至筛查突变间隔		0.042		
≤0个月	32.8			
>0个月	25.5			
治疗失败时当前TKI服用时间		0.034		
≤47个月	27.7		对照	
>47个月	14.0		0.4(0.2~1.0)	0.051
治疗失败时总TKI服用时间		0.001		
≤14个月	20.5			
>14个月	31.9			

对影响 T315I 突变的因素分析显示,尼洛替尼和达沙替尼耐药的 CML 患者较伊马替尼耐药患者 T315I 突变发生率更高,这可能是由于尼洛替尼和达沙替尼更多作为二线或三线治疗,尤其达沙替尼在国内尚未批准作为一线治疗。DASISION 研究两年随访结果显示,达沙替尼组发生 BCR-ABL 突变的患者中, T315I 突变占 70% (7/10), 而伊马替尼组发生 BCR-ABL 突变的患者中无 T315I 突变<sup>[18]</sup>。Branford 等<sup>[19]</sup>报道在伊马替尼耐药患者中,治疗失败时加速期或急变期患者较慢性期患者 T315I 突变检出率更高。本研究未得到类似结果,可能是由于本研究中 CML 患者服用的 TKI 除伊马替尼外,还包括尼洛替尼和达沙替尼。

本研究不足之处包括:①非前瞻性、随机研究;②并非所有患者均规律监测了血液学、细胞遗传学和分子学反应,一定程度上干扰了耐药准确时间、耐药类型和突变检出时间的判断。

总之,我们的研究结果显示,伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药的 CML 患者,半数以上均检测出 BCR-ABL 突变,其中 T315I 突变比例均为最高,人口学、疾病状态和 TKI 用药等临床特征与 BCR-ABL 突变的检出率和类型显著相关。

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614.
- [2] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315.
- [3] 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.
- [4] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (19):1783- 1796. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494.
- [5] 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.
- [6] 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.

- [7] Elias MH, Baba AA, Azlan H, et al. BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients- Frequency and clinical outcome [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (4):454-459. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.025.
- [8] Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate [J]. *Leukemia*, 2006, 20(10):1767-1773. DOI: 10.1038/sj.leu.2404318.
- [9] Mat YY, Abu SZ, Othman N, et al. Prevalence of BCR-ABL T315I Mutation in Malaysian Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(12):3317-3320. DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3317.
- [10] Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia- positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (24):7374-7379. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.
- [11] 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.
- [12] 沈宏杰, 何军, 邱桥成, 等. ABL激酶区突变在中国汉族人群伊马替尼耐药Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病与慢性髓性白血病患者中的分布及特点比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(1):21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.006.
- [13] 夏君燕, 刘红星, 王芳, 等. 我国210例伊马替尼耐药慢性髓细胞白血病和Ph阳性急性淋巴细胞白血病 ABL1 基因突变特征 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35 (1):17-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.01.006.
- [14] 秦亚涛, 刘艳荣, 李金兰, 等. 慢性髓系白血病不同 bcr/abl 融合基因转录子与临床关系的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24 (7):347-350. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2003.07.004.
- [15] Soverini S, Branford S, Nicolini FE, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain- mediated resistance in chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (1):10-20. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.09.011.
- [16] Vaidya S, Vundinti BR, Shanmukhaiah C, et al. Evolution of BCR/ABL gene mutation in CML is time dependent and dependent on the pressure exerted by tyrosine kinase inhibitor [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (1):e0114828. DOI: 10.1371/journal.pone.0114828.
- [17] Pagnano KB, Bendit I, Boquimpani C, et al. BCR- ABL mutations in chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors and impact on survival [J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(9):451-458. DOI: 10.3109/07357907.2015.
- [18] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2012, 119(5):1123-1129. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.
- [19] Branford S, Melo JV, Hughes TP. 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 (27):5426- 5435. DOI: 10.1182/blood-2009-08-215939.

(收稿日期:2019-10-22)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投递介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部