

当今中国慢性髓性白血病： 追求停药还是持续治疗？

江倩

Continuing treatment or discontinuation of TKI therapy in patients with CML in China? Jiang Qian

Corresponding author: Jiang Qian, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China. Email: jiangqian@medmail.com.cn

随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)使绝大多数慢性髓性白血病(CML)患者生存期接近正常人^[1-3],停药并获得无治疗缓解(treatment free remission, TFR)成为不少CML患者的追求目标。近年,多项关于TFR的研究相继在欧洲国家、韩国和日本开展^[4-7],并有约40%的患者成功停药,TFR已经成为CML疾病领域的热门话题。

在不同的国情下,CML患者追求TFR的主要动机各不相同。中国与发达国家存在以下异同:

1. TKI不良反应降低患者生活质量:法国CML患者最先自发停药就是源于TKI不良反应降低患者生活质量^[8]。但笔者的调研结果显示,在中国CML患者“TKI治疗中的最大障碍”中,TKI不良反应并非最主要的,仅占17%^[9],仅各有约40%希望追求TFR的中国患者是因为已经出现的和担忧未来可能出现的TKI不良反应对生活质量的希望而希望停药^[10]。最新报道显示,停药前后患者的生活质量并无明显变化^[11]。因此,停药是否能够带来生活质量的改善有待更多的研究证实。

2. 医生对于学术的追求:满足未被满足的临床需求的确是医生的责任与愿景。这一点上,国内外医生的追求一致。

3. TKI治疗费用:越来越增加的CML患者数量和持续治疗所需的高昂药费,给发达国家政府带来了越来越大的经济负担。兴起于西方国家的TFR研究,很大程度上是源于政府对医疗财政支出的考虑。在笔者的调研中,62%的中国CML患者报告“TKI治疗中的最大障碍”是经济负担^[9],75%中国患者是由于经济原因而希望追求TFR^[10],这一现象在个人医疗支出比例较高的患者中更突出。笔者的研究显示,约24%的患者因为经济困难停药,并且治疗依从性的下降是获得治疗反应的不利因素。这与国外报道的治疗依从性是完全细胞遗传学反应(CCyR)和完全分子学反应(CMR)的独立影响因素结论一致^[12-13]。令人担忧的是,以经济负担作为追求停药的动机,如何能够获得长期持续治疗才能达到的满意疗效,从而接近可以追求TFR的门槛?

4. 二代TKI的问世和推广:二代TKI相较于伊马替尼能够更快获得深层分子学反应^[14-15],而且,近期尼洛替尼在中国获批CML一线治疗,这些因素无疑推动了停药研究的进程。

分析现有的停药研究,尽管尚缺乏确凿的预测TFR的指标,但专家一致认为以下是追求TFR的必要条件:①诊断时Sokal积分为低、中危;②诊断时的转录本为经典类型(B2A2或B3A2);③CML处于慢性期;④一线TKI治疗获得最佳疗效;⑤TKI治疗时间足够长(如伊马替尼>8年);⑥持续获得深层分子学反应>2年;⑦精准、高敏感的国际标准化实验室的监测作保障^[8]。

但是,笔者曾经进行的全国性调研结果显示,中国CML患者TKI中位服药时间为3(<1~13)年,服药时间远远低于追求TFR的标准^[9-10,16-18]。TKI治疗中的规范监测是保证获得最佳治疗结果的保障,而中国CML患者的监测状况不容乐观,监测频率低于国内外CML指南的推荐标准^[10]。再有,实时荧光定量PCR检测技术的精准性和稳定性也有待提高。笔者在研究中发现,39例“TKI疗效好”的患者在其他检测中心BCR-ABL检测持续阴性,在北京

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.001

基金项目:国家自然科学基金(81370637)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室

通信作者:江倩,Email:jiaqing@medmail.com.cn

大学人民医院检测时发现21例(53.8%)为BCR-ABL阳性,其中10例的检测单位是获得BCR-ABL国际标准化转换系数的中心。此外,数年前北京大学人民医院与CML国际参比中心之一澳大利亚阿德莱德实验室进行标本交换检测,获得的国际标准化转换系数只限于MMR水平,MR4.0、MR4.5等深层分子学反应还有待与国际参比中心进一步标化^[19]。

尽管TFR是国际研究热点、部分CML患者的新追求,但是,笔者认为,目前在中国提倡追求TFR的概念为时尚早。而持续用药,规范诊疗、监测和疾病管理,合理的医保政策,企业提供质量可靠且价格可承受的TKI,是目前在中国CML治疗领域需要大力呼吁和推广的。当今中国,提及TFR,更应该探讨何时停药和如何停药,以获得更高的成功率。

参考文献

- [1] Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience [J]. *Blood*, 2012, 119(9):1981-1987. DOI: 10.1182/blood-2011-08-358135.
- [2] Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multi-center independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(7):553-561. DOI: 10.1093/jnci/djr060.
- [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] 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.
- [5] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11):1029- 1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
- [6] Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study [J]. *Blood*, 2017, 129(7):846-854. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
- [7] Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (12):e528-535. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
- [8] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML [J]. *Blood*, 2016, 128(1): 17-23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
- [9] 江倩,刘正琛,张颂昕.中国慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂治疗现状的调研:从患者的角度[J].*中华血液学杂志*, 2016, 37 (7):559- 564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.07.004.
- [10] Jiang Q, Gale RP. Molecular monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy of chronic myeloid leukemia in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1549-1555. DOI: 10.1007/s00432-016-2158-8.
- [11] Hochhaus A, Casares MT, Stentoft J, et al. Patient-reported quality of life before and after stopping treatment in the ENESTfreedom trial of treatment-free remission for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Blood (ASH Annual Meeting)*, 2016: Abstract 3066.
- [12] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14):2381-2388. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- [13] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy [J]. *Blood*, 2011, 117(14):3733-3736. DOI: 10.1182/blood-2010-10-309807.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142 (7):1539- 1547. DOI: 10.1007/s00432-016-2159-7.
- [17] 于露,汪海波,黄晓军,等.格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究[J].*中华血液学杂志*, 2016, 37 (7):554- 558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.07.003.
- [18] 于露,汪海波,江倩.中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制剂相关不良反应及其对日常生活的影响研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11):929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.
- [19] 秦亚涛,林振兴,岑建农,等.用于转换国际标准的BCR-ABL (P210)转录本水平的转换系数多中心确研究[J].*中华血液学杂志*, 2014, 35 (2):134- 137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.02.016.

(收稿日期:2017-01-19)

(本文编辑:王叶青)