

## 尼洛替尼一线、二线治疗慢性髓性白血病慢性期分子学反应的对比研究

徐慧<sup>1,2</sup> 王苹<sup>3</sup> 马荣军<sup>2</sup> 郭建民<sup>2</sup> 雷平冲<sup>2</sup> 臧玉柱<sup>2</sup> 王同保<sup>2</sup> 刘忠文<sup>2</sup>  
杨靖<sup>2</sup> 张茵<sup>2</sup> 朱尊民<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>锦州医科大学 121001; <sup>2</sup>河南省人民医院血液科, 郑州 450003; <sup>3</sup>信阳市中心医院血液科 464000; <sup>4</sup>河南省人民医院血液病研究所, 郑州 450003

通信作者: 朱尊民, Email: zhuzm1964@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.014

### Comparative study of molecular response of first-line and second-line nilotinib in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia

Xu Hui<sup>1,2</sup>, Wang Ping<sup>3</sup>, Ma Rongjun<sup>2</sup>, Guo Jianmin<sup>2</sup>, Lei Pingchong<sup>2</sup>, Zang Yuzhu<sup>2</sup>, Wang Tongbao<sup>2</sup>, Liu Zhongwen<sup>2</sup>, Yang Jing<sup>2</sup>, Zhang Yin<sup>2</sup>, Zhu Zunmin<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China; <sup>2</sup> Hematology of Department, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; <sup>3</sup> Hematology of Department, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China; <sup>4</sup> Institute of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

靶向BCR-ABL的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的广泛使用已经彻底改变了慢性髓性白血病(CML)的初始治疗<sup>[1]</sup>。尼洛替尼是第二代TKI,与第一代TKI伊马替尼相比,它与激酶域结合的亲和力更强,不易受到激酶域突变的影响<sup>[2]</sup>。在临床中,自尼洛替尼被批准用于慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的一线治疗以来,不仅为CML-CP患者的一线治疗提供了新的选择,而且为患者通过获得深度分子学反应(DMR)而实现无治疗缓解(TFR)提供了可能<sup>[3]</sup>。为此,我们对近年来在我院接受尼洛替尼一线及二线治疗的CML-CP患者获得的分子学反应进行了对比分析,报道如下。

#### 病例与方法

1. 病例: 本回顾性研究纳入2014年1月至2018年9月在河南省人民医院接受尼洛替尼治疗的222例CML-CP患者,资料完整可评估的有156例。

2. 治疗方法: 尼洛替尼由瑞士诺华公司生产,商品名达希纳,初诊慢性期患者服用剂量为600 mg/d,二线治疗患者服用剂量为600 mg/d或800 mg/d。定期检测BCR-ABL P210拷贝数。

3. 疗效标准: 按2017年美国国家综合癌症网络(NCCN) CML-CP治疗反应分子学评价标准,满足TKI治疗3个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>≤10%、6个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>≤1%或12个月时BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%即为达到最佳分子学反应。另外,BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%为获得主要分子学反应(MMR),3个月时BCR-

ABL<sup>IS</sup>≤10%为获得早期分子学反应(EMR)。

4. 疗效评价及随访: 采用骨髓或外周血标本检测BCR-ABL<sup>IS</sup>水平评价治疗3、6、12和24个月的分子学反应,并通过门诊复查、电话随访及时获取分子学信息。随访截止时间为2019年2月1日。无进展生存(PFS)期为自患者接受尼洛替尼治疗之日起至疾病进入加速期或急变期的时间。总生存(OS)期为自患者接受尼洛替尼治疗之日起至死亡的时间。

5. 统计学处理: 应用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者采用 $t$ 检验或方差分析,否则采用非参数检验,计数资料组间率的比较采用卡方检验。PFS率和OS率采用Kaplan-Meier法进行分析,Log-rank比较差异的显著性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

#### 结 果

1. 一般临床特征: 全部156例患者中男84例、女72例,中位年龄46(19~81)岁。55例尼洛替尼一线治疗,剂量为300 mg,每日2次,中位治疗时间30(9~50)个月,其中2例具有变异型Ph染色体,除累及9、22号染色体之外,还累及5号染色体。口服伊马替尼(400 mg,每日1次)未达到疗效满意或不耐受的101例慢性期患者进行尼洛替尼二线治疗,其中73例治疗剂量为300 mg,每日2次,中位治疗时间37(12~50)个月,28例治疗剂量为400 mg,每日2次,中位治疗时间29(9~44)个月;5例初诊时具有变异型Ph染色体,除累及9、22号染色体之外,还累及5号染色体的有3例,累及1号

和6号染色体的各1例。一线治疗组与二线治疗组相比,患者的年龄、性别及初诊时WBC、HGB、PLT、嗜碱性粒细胞比例、脾脏大小和骨髓原始细胞比例差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ );二线600 mg/d治疗组与800 mg/d治疗组相比,上述临床特征指标差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ ),前期伊马替尼治疗时间差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。全部患者的一般临床特征见表1。

2. 一线、二线应用尼洛替尼各时点分子学反应比较:一线治疗组在3、6、12个月获得的最佳分子学反应率分别为76.36%、72.73%和72.73%,各时点疗效均高于二线治疗组(60.40%、55.45%和55.45%),差异有统计学意义( $P$ 值分别为0.044、0.034和0.034)。此外,与二线治疗组相比,无论在12个月还是在24个月时,一线治疗组获得BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%患者比例均增加,差异有统计学意义( $P=0.035$ 和 $P=0.032$ ),详见表2。

3. 二线应用尼洛替尼600 mg/d和800 mg/d各时点分子学反应比较:与二线600 mg/d治疗组比较,虽然二线800 mg/d治疗组在3个月和6个月的最佳分子学反应差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但其在12个月和24个月时的MMR率均增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。同时,我们还发现二线800 mg/d治疗组12、24个月时获BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%比例分别为50.00%和64.29%,均高于二线600 mg/d治疗组的27.40%和41.10%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

4. EMR与远期分子学反应的关系:一线治疗组在3个月

表2 一线、二线应用尼洛替尼各时点分子学反应疗效比较 [例(%)]

指标	一线治疗组 (55例)	二线治疗组 (101例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
3个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%	42(76.36)	61(60.40)	4.047	0.044
6个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤1%	40(72.73)	56(55.45)	4.493	0.034
12个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.1%	40(72.73)	56(55.45)	4.493	0.034
12个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.01%	28(50.91)	34(33.66)	4.422	0.035
24个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.01%	36(65.45)	48(47.52)	4.606	0.032

获得EMR的患者(42/55, 76.36%)与未获得EMR的患者(13/55, 23.64%),在治疗12个月时MMR率分别为83.33%(35/42)和38.46%(5/13),在24个月时获BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%的比例分别为78.57%(33/42)和23.08%(3/13),3个月时获得EMR的患者在12个月时的MMR率和24个月时的BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%比例均高于未获得EMR的患者( $\chi^2=10.077$ ,  $P=0.002$ ;  $\chi^2=13.521$ ,  $P=0.000$ ),显示早期获得EMR可以获得更迅速、更深的远期分子学反应。

5. 不良反应评估:一线、二线应用尼洛替尼出现的血液学不良反应主要为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血,为1~2级,可在短期内恢复,未出现3~4级血液学不良反应。非血液学不良反应为皮疹、瘙痒、恶心,可耐受且经对症治疗后可缓解,未出现改变药物剂量情况。两组相比较各不良反应差异无统计学意义(表4)。

表1 156例接受尼洛替尼治疗的慢性髓性白血病慢性期患者一般临床特征

临床特征	一线治疗组 (55例)	二线治疗组	
		600 mg/d(73例)	800 mg/d(28例)
年龄[岁, $M$ (范围)]	45(19~72)	48(23~71)	44(21~81)
性别(例,男/女)	34/21	35/38	15/13
初诊血常规[ $M$ (范围)]			
WBC( $\times 10^9/L$ )	76.8(6.0~325.2)	89.1(3.6~257.5)	86.5(12.4~302.7)
HGB(g/L)	99(67~132)	108(72~138)	105(57~122)
PLT( $\times 10^9/L$ )	356(93~1 003)	326(79~1 203)	406(89~809)
嗜碱性粒细胞比例(%)	2.9(0.2~8.3)	3.2(0.1~10.0)	4.2(0~9.1)
初诊时脾脏超过肋缘距离[cm, $M$ (范围)]	2.0(0~6.5)	3.2(0~8.1)	2.8(0~6.0)
初诊时骨髓原始细胞比例[%, $M$ (范围)]	1.8(0~7.2)	2.5(0~8.0)	2.8(0~7.0)
初诊时Ph染色体阳性[例(%)]	53(96.4)	70(95.9)	26(92.9)
伊马替尼治疗时间[月, $M$ (范围)]	0	12(3~33)	12(3~27)

表3 二线应用不同剂量尼洛替尼各时点分子学反应疗效比较[例(%)]

指标	二线600 mg/d 治疗组(73例)	二线800 mg/d 治疗组(28例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
3个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%	43(58.90)	18(64.29)	0.245	0.621
6个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤1%	40(54.79)	16(57.14)	0.045	0.832
12个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.1%	36(49.32)	20(71.43)	4.006	0.045
12个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.01%	20(27.40)	14(50.00)	4.630	0.031
24个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.1%	40(54.79)	22(78.57)	4.827	0.028
24个月BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0.01%	30(41.10)	18(64.29)	4.364	0.037

表4 一线、二线应用尼洛替尼药物相关不良反应[例(%)]

不良反应	一线治疗组 (55例)	二线治疗组 (101例)	$\chi^2$ 值	P值
中性粒细胞减少	6(10.90)	18(17.82)	1.307	0.253
血小板减少	14(25.45)	30(29.70)	0.317	0.573
贫血	10(18.18)	22(21.78)	0.224	0.636
皮疹	23(41.82)	35(34.65)	0.783	0.376
瘙痒	19(34.55)	34(33.66)	0.012	0.912
恶心	8(14.55)	18(17.82)	0.275	0.600

6. 生存情况:至随访截止,一线治疗组PFS率和OS率分别为98.18%(54/55)和100%;二线治疗组PFS率和OS率分别为96.04%(97/101)和99.01%(100/101),两者PFS率和OS率差异均无统计学意义( $\chi^2=0.426, P=0.514; \chi^2=0.431, P=0.511$ )。二线600 mg/d治疗组的PFS率和OS率分别为95.89%(70/73)和98.63%(72/73),而二线800 mg/d治疗组的PFS率和OS率分别为96.43%(27/28)和100%,两者PFS率和OS率差异均无统计学意义( $\chi^2=0.003, P=0.958; \chi^2=0.289, P=0.591$ )。

## 讨 论

TKI的应用极大地提高了CML患者的生存率,使其逐渐成为一种可长期依靠药物治疗而获得缓解的慢性疾病<sup>[4,5]</sup>。但是,长期使用TKI产生的不良反应和巨额的经济负担等给患者造成了极大的困扰。自2017年开始,欧洲白血病网(ELN)和美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐符合停药条件的CML患者可尝试停药,另外,各地进行的停药试验显示的初步结果进一步为患者尝试停药提供了重要证据。因此,TFR逐渐成为CML患者治疗的新目标<sup>[6]</sup>。为CML患者选择合适的TKI药物使其能快速获得更深更持久的分子学反应是实现停药目标的重要基础。

ENESTnd研究<sup>[7-8]</sup>、Nakamae等<sup>[9]</sup>研究和ENESTchina研究<sup>[10]</sup>发现应用TKI一线治疗CML-CP患者时,尼洛替尼组比伊马替尼组获得更早更深的分子学反应,提示我们可以优先选择尼洛替尼作为一线治疗药物。本研究中,我们比较了在CML-CP患者中一线、二线应用二代TKI药物尼洛替尼的分子学反应。研究结果显示一线应用尼洛替尼在3、6、12个月获得的最佳分子学反应疗效均高于二线应用,且在获得MMR的患者中,一线治疗的患者获得MMR的时间大约是二线治疗的一半,一线治疗比二线治疗诱导更快速、更持久的分子学疗效。王爱华等<sup>[11]</sup>和Cortes等<sup>[2]</sup>的研究显示对伊马替尼耐受不良的患者长期使用尼洛替尼是有效且耐受良好的,并产生显著和持久的反应。在二线应用尼洛替尼600 mg/d和800 mg/d的对比研究中发现,800 mg/d剂量组12和24个月时的MMR率、获BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%患者比例均高于600 mg/d剂量组,二线应用尼洛替尼800 mg/d可以获得更好的分子学疗效。随着CML患者的生存期逐渐接近正常人,停药并获得TFR成为许多CML患者的追求目标,而分子反应的深度是决定停止TKI治疗的一个重要因素。深度分

子学反应(BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%或BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.0032%或BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.001%)不仅与PFS、无事件生存(EFS)和OS相关,而且许多TKI停药试验表明获得持续DMR的CML患者可以实现更安全和更持久的TFR<sup>[3,12-13]</sup>。我们的研究结果表明尼洛替尼的一线应用及800 mg/d的二线应用可以使CML-CP患者获得更深更持久的分子学反应,为期待停药的CML患者奠定基础。本研究病例在观察期内疾病进展和死亡的较少,因此未做PFS和OS相关因素的分析。

评估应用TKI 3个月时的BCR-ABL<sup>IS</sup>水平是反映患者对TKI疗效的第一个生物学标志,并且实现EMR能够降低疾病的进展风险<sup>[7,14]</sup>。在本研究中,与治疗3个月未获得EMR的患者相比,获得EMR的患者可以在12个月时获得更高的MMR率和24个月时获BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%患者比例更高,提示我们早期达到EMR能够获得更早更深的分子学反应,EMR亦是预测CML-CP患者长期预后的关键指标。对于3个月时未能获得EMR的患者,尚不清楚改变治疗是否能改善预后,因此,最大限度提高患者在3个月时达到EMR的可能性是早期治疗的一个重要因素。

综上所述,我们的研究结果初步显示一线应用尼洛替尼与二线应用尼洛替尼相比,可以获得更好的分子学疗效;二线应用尼洛替尼800 mg/d的长期分子学反应显著优于600 mg/d,为期待实现TFR的CML患者奠定基础。另外,EMR的实现有助于获得更早更持久的远期分子学反应。由于本研究观察指标不全面,在今后我们会延长随访时间,对更多因素和长期生存率进行分析。

## 参 考 文 献

- [1] Hochhaus A, Mahon FX, le Coutre P, et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(7):1225-1233. DOI: 10.1007/s00432-017-2359-9.
- [2] Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD, et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib[J]. Blood, 2011, 117(21):5600-5606. DOI: 10.1182/blood-2010-11-318949.
- [3] Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy?[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(2):310-322. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1988.
- [4] Mahon FX. Discontinuation of tyrosine kinase therapy in CML[J]. Ann Hematol, 2015, 94 Suppl 2:S187-193. DOI: 10.1007/s00277-015-2320-4.
- [5] Yu L, Wang H, Miljkovic D, et al. Achieving optimal response at 12 months is associated with a better health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia: a prospective, longitudinal, single center study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):782. DOI: 10.1186/s12885-018-4699-5.
- [6] Sauße S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treat-

- ment-free remission in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8):1638-1647. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
- [7] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib [J]. *Blood*, 2014, 123(9):1353-1360. DOI: 10.1182/blood-2013-06-510396.
- [8] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2197-2203. DOI: 10.1038/leu.2012.134.
- [9] Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3):327-336. DOI: 10.1007/s12185-017-2353-7.
- [10] 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.
- [11] 王爱华, 周励, 游建华, 等. 尼罗替尼治疗对伊马替尼耐药或不耐受的慢性粒细胞白血病临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(1): 11-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.003.
- [12] Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study [J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 57-64. DOI: 10.1038/leu.2015.270.
- [13] Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7):1525-1531. DOI: 10.1038/leu.2017.63.
- [14] 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.

(收稿日期:2019-02-25)

(本文编辑:王叶青)

## CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>/TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T-大颗粒淋巴细胞白血病伴再生障碍性贫血表现一例报告并文献复习

王兰<sup>1</sup> 周燕<sup>2</sup> 唐静<sup>2</sup> 詹茜<sup>3</sup> 廖毅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>重庆市第四人民医院血液内科 400014; <sup>2</sup>重庆市第四人民医院检验科 400014; <sup>3</sup>重庆医科大学附属第一医院临床分子医学检测中心 400016

通信作者:廖毅, Email: 77401993@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.015

### CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>/TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T-cell large granular lymphocyte leukemia presenting as aplastic anemia: a case report and literature review

Wang Lan<sup>1</sup>, Zhou Yan<sup>2</sup>, Tang Jing<sup>2</sup>, Zhan Qian<sup>3</sup>, Liao Yi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Chongqing the Fourth Hospital, Chongqing 400014, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Chongqing the Fourth Hospital, Chongqing 400014, China; <sup>3</sup>Clinical Molecular Medicine Testing Center, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Liao Yi, Email: 77401993@qq.com

T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-cell large granular lymphocyte leukemia, T-LGLL)占成熟淋巴细胞白血病的2%~3%,好发于老年人,仅10%的患者在40岁前发病<sup>[1]</sup>。绝大多数患者淋巴细胞免疫表型为CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup>

CD57<sup>+</sup>/TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>,称为经典型,其他亚型相对少见<sup>[1]</sup>。我们报道我科近期收治1例CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>/TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T-LGLL伴再生障碍性贫血(AA)表现的病例,并结合文献进行复习,以期提高对这类疾病的认识。