

# 慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂自动停药的多中心回顾性研究

朱晓健 游泳 段明辉 朱雨 刘兵城 陈苏宁 杜新

**【摘要】** 目的 回顾性分析中国慢性髓性白血病(CML)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)自动停药患者的临床特征及转归情况。**方法** 回顾性分析2005年6月1日至2018年3月1日国内7家单位109例自动停用TKI的慢性期CML患者临床资料,将其中具有明确停药结局及相对完整临床资料的91例患者进行统计分析,观察患者自动停药后获得无治疗缓解(TFR)情况及其影响因素。**结果** 91例患者累积服用TKI中位时间为65(7~138)个月,其中21例患者有减停药史;患者达到主要分子学缓解(MMR)中位时间为开始服用TKI后6(3~57)个月;全部患者停药前达MR<sup>4.0</sup>。停药后中位随访9(1~72)个月,53例(58.2%)患者继续维持MMR,获得TFR;38例(41.8%)失去MMR。12个月和25个月的TFR率分别为61.4%和52.6%。31例停药后复发的患者再启动药物治疗,用药后再获得MMR的中位时间为3(1~12)个月。对比分析发现,Sokal评分( $P=0.294$ )、累积服用TKI时间( $P=0.827$ )、获得MMR所需时间( $P=0.553$ )、是否减停TKI( $P=0.125$ )等因素对复发无明显影响。而停药前MMR维持时间越长( $\geq 24$ 个月)患者后期复发率越低( $P=0.027$ )。**结论** 达停药标准的中国CML患者能够安全停用TKI,停药后TFR率与国外报道相当。停药前MMR时间维持越长,停药后复发率越低。

**【关键词】** 停药; 白血病,髓样,慢性; 无治疗缓解

**基金项目:**国家自然科学基金(81500136、81670145);天津市自然科学基金(15JCYBJC25700)

**Tyrosine kinase inhibitors discontinuation for chronic myeloid leukemia: a multicenter retrospective analysis in China** Zhu Xiaojian, You Yong, Duan Minghui, Zhu Yu, Liu Bingcheng, Chen Sunning\*, Du Xin\*. *First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; "the Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518035, China*

Corresponding author: Chen Sunning, Email: chensuning@sina.com; Du Xin, Email: duxingz@126.com

**【Abstract】 Objective** The clinical characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia (CML) who had discontinued tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy were analyzed retrospectively. **Methods** Clinical data of 109 cases of chronic CML patients who had discontinued TKI therapy in seven centers were retrospectively analyzed from June 1, 2005 to March 1, 2018. 91 cases with complete clinical data were enrolled in this study. We aimed to observe the status of patients with treatment free remission (TFR) after TKI therapy discontinuation and its prognostic factors. **Results** 38 of 91 patients lost MMR after a median follow-up of 9 months and the estimated TFR was 52.6%. 31 of 38 patients who met the definition of molecular relapse resumed TKI treatment immediately and regained the major molecular response (MMR) with a median time of 3 months (range, 1–12 months). No significant difference was found in median course of imatinib therapy between the TFR group and the relapse. Similarly, duration to MMR, age and gender also showed no difference between the two groups. The longer duration of MMR maintenance (more than 24 months), the lower relapse rate was observed ( $P=0.027$ ). **Conclusion** TKI might be safely discontinued in part of CML patients.

**【Key words】** Discontinuation; Leukemia, myeloid, chronic; Treatment free remission

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81500136, 81670145); Natural Science Foundation of Tianjin(15JCYBJC25700)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.005

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(朱晓健);华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病学研究所(游泳);中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科(段明辉);南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科(朱雨);中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所)(刘兵城);苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所(陈苏宁);深圳市第二人民医院、深圳大学第一附属医院血液内科(杜新)

通信作者:陈苏宁,Email:chensuning@sina.com;杜新,Email:duxingz@126.com

慢性髓性白血病(CML)是一种由BCR-ABL1融合基因驱动的特殊类型的慢性白血病<sup>[1]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的发现和应显著改变了CML疾病进程,使患者8年无病生存率接近90%<sup>[2]</sup>。尽管TKI疗效良好,但由于治疗费用、药物不良反应及对生活质量的要求等原因,某些患者具有停药意愿。长期无事件生存且获得稳定的深度分子学缓解的CML患者能否停药是“后TKI时代(post-TKI era)”最受关注的问题。目前国外的临床研究提示停药后部分患者确实能够保持稳定的无治疗缓解(TFR)<sup>[3-4]</sup>,但目前国内尚未有系统报道。本研究我们集中了国内7家CML诊疗中心自动停药的患者资料,以期初步明确中国CML患者能否安全停药以及获得TFR患者停药前的临床特征,用以指导后续的大规模前瞻性停药研究工作。

### 病例与方法

1. 病例资料:遵循患者知情同意原则,本研究共纳入2005年6月1日至2018年3月1日华中科技大学同济医学院附属同济医院、协和医院,中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院,江苏省人民医院,中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院,苏州大学附属第一医院,深圳市第二人民医院7家单位109例自动停药的CML患者,其中91例患者具有明确的停药结局及相对完整的临床资料。

建议纳入标准:①处于CML慢性期,无加速或急变期病史。②使用经批准的TKI治疗,一代药物使用时间大于5年;二代药物使用大于3年;若达到缓解后由一代转为二代药物,服用二代药物时间至少满1年。③参照《中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版)》<sup>[5]</sup>进行分子学监测,服用一代药物的患者达MR<sup>4.0</sup>及以上时间大于2年,每两次监测至少相隔3个月;服用二代药物的患者达MR<sup>4.0</sup>及以上时间大于1年。

排除标准:①有可疑急变病史患者;②既往接受造血干细胞移植或细胞免疫治疗患者;③合并严重肝肾功能异常[ALT>正常上限(UTR),AST>3倍UTR,肾小球滤过率<50%]的患者;④尽管达MR<sup>4.0</sup>,但血常规存在二系及以上异常的患者;⑤合并心脏疾病及其他肿瘤的患者。

2. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件进行统计分析。TFR定义为停药后未丧失主要分子学反应(MMR)<sup>[6]</sup>。连续变量的差异性比较采用独立样本

的 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验,分类变量的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验进行组间比较,并计算停药后12个月和25个月的TFR率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者基本情况:91例慢性期CML患者中,男48例,女43例,中位年龄36(13~82)岁。55例患者具有明确的Sokal评分,其中低危40例、中危12例、高危3例。12例(13.2%)患者曾接受IFN- $\alpha$ 治疗(均未接受IFN- $\alpha$ 联合TKI治疗),其中7例累积使用时间超过6个月,4例累积使用时间超过12个月。服用TKI类型见图1:65例(71.4%)服用伊马替尼;5例(5.5%)服用尼洛替尼;16例(17.6%)伊马替尼转换为尼洛替尼,其中14例由于疗效不佳转换,2例是由于不能耐受一代不良反应转换;1例(1.1%)服用达沙替尼,1例(1.1%)服用其他类型TKI。全部患者累积服用TKI的中位时间为65(7~138)个月,其中21例有减停药病史(因为各种原因停用TKI大于14 d);全部患者停药前达MR<sup>4.0</sup>,明确达到MR<sup>4.5</sup>者75例;达MMR中位时间为开始服用TKI后6(3~57)个月,MMR中位维持时间为54(1~122)个月。停药原因分别为经费困难(46例)、计划妊娠(17例)、长时程缓解要求停药(21例)以及其他(7例)。

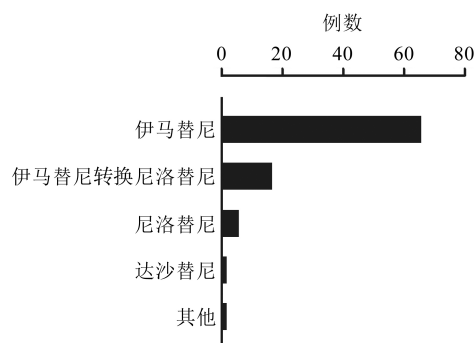


图1 91例慢性髓性白血病患者停药前酪氨酸激酶抑制剂类型分布

2. 患者自动停药后情况:中位随访9(1~72)个月,91例患者停止服用TKI后均未接受任何CML相关及其他抗肿瘤治疗。停药后53例(58.2%)患者继续维持MMR,获得TFR;38例(41.8%)失去MMR。12个月和25个月的TFR率分别为61.4%和52.6%(图2)。在停药后失去MMR的38例患者中,停药后中位复发时间为5(1~36)个月;其中25例

(65.8%)患者6个月内复发(早期复发),12例(31.6%)6~24个月复发,1例(2.6%)24个月后复发。

停药后复发再启动药物治疗的患者共31例,治疗药物分别为伊马替尼(17例,54.8%)、尼洛替尼(6例,19.4%)、其他类型的TKI(6例,19.4%)、IFN-α(1例,3.2%)(图3)。31例患者再获得MMR的中位时间为3(1~12)个月,需要指出的是,1例患者经IFN-α治疗12个月后再次获得MMR。

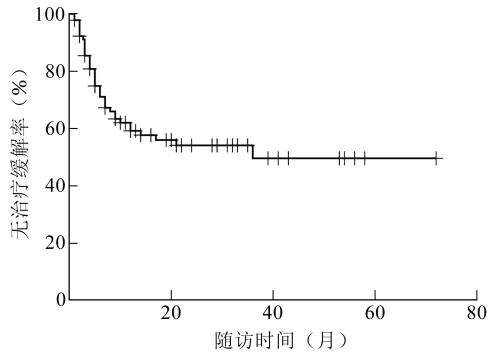


图2 Kaplan-Meier法分析91例慢性髓性白血病患者停用酪氨酸激酶抑制剂后无治疗缓解情况

3. 分子学复发的影响因素分析:91例患者中53例在观察终点时获得TFR,38例停药后复发。获得TFR组和停药后复发组患者中位TKI治疗时间分别为72个月和67个月,中位年龄分别为34岁和36岁。采用Kaplan-Meier法分析患者停药前临床特征,结果见表1。停药前MMR维持时间<24个月患者复发率高于维持时间≥24个月患者(P=0.027);其他临床特征对复发影响差异均无统计学意义。4例IFN-α治疗12个月及以上的患者在观察期内均未出现分子学复发,但由于例数较少差异无统计学意义。

### 讨 论

2017年开始,CML患者可尝试停用TKI陆续被NCCN、欧洲白血病网(ELN)和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南所推荐,逐渐成为CML的更高治疗目标。国内指南也已提出TFR概念,但对具体的患者标准仍未清晰界定<sup>[7]</sup>。本研究我们首次系统报道了中国CML患者自动停药的情况和停药后获得TFR患者停药前的临床特征。目前的观点认为,总的TKI治疗时间和稳定的深度分子学缓解是CML患者停药的前提条件,我们的数据显示符合预设停药标准的中国CML患者约50%能够保持持续的MMR,这与国外数据基本一致,证明满足停药条件

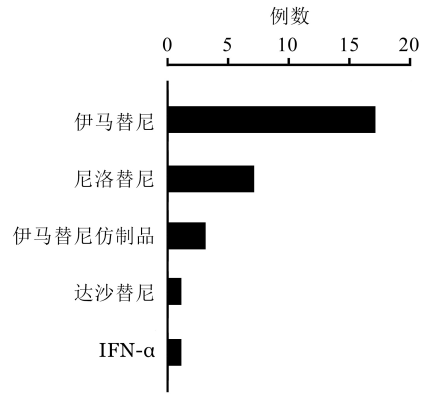


图3 31例慢性髓性白血病患者停药复发后的治疗选择

表1 慢性髓性白血病患者停用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)前临床特征对分子学复发的单因素分析

临床特征	例数	复发率(%)	统计量	P值
性别			0.050	0.824
男	48	53.3±10.6		
女	43	48.7±8.7		
年龄			0.900	0.343
<40岁	49	52.1±7.6		
≥40岁	42	36.8±8.3		
获MMR所需时间			0.352	0.553
<15个月	61	53.0±8.5		
≥15个月	19	54.9±11.7		
累积服用TKI时间			0.048	0.827
<60个月	35	56.2±12.4		
≥60个月	56	46.1±7.2		
停药前MMR维持时间			4.902	0.027
<24个月	19	55.6±31.6		
≥24个月	72	54.0±6.4		
是否减停药			2.358	0.125
未减停药	73	49.0±8.3		
减停药	17	62.2±12.1		
是否使用二代TKI			0.540	0.463
否	65	49.5±6.7		
是	26	48.2±14.2		
Sokal评分分层			2.449	0.294
低危	32	47.9±9.7		
中危	18	63.1±13.5		
高危	5	73.3±22.6		

注:MMR:主要分子学反应。55例患者有Sokal评分

的中国CML患者同样能够安全停用TKI。患者复发的时间节点同样与现有研究一致:大部分患者在6个月内复发,小部分患者于6~24个月复发,仅1例患者24个月后复发;因此,停药后的密切随访是追

求TFR的重要保障,由于患者易早期复发,因此停药早期需要更为密切的分子学监测。本研究的监测密度是前6个月每月1次,6~24个月每2个月1次,24个月以上每3~6个月1次。

在此基础上,我们对患者的临床资料进行了总结分析。我们首先统计了患者停药原因,结果提示因治疗费用停药的患者居大多数,尽管近年来国产TKI的问世已大大降低了患者的治疗费用,但终生服药仍是较大的经济负担。其他患者因妊娠需要、药物不良反应等原因停药。我们前期研究发现因治疗费用停药的患者中,发生自行减量、停药的比例持续居高<sup>[8]</sup>,这与患者依从性及风险知晓程度密切相关。其他影响因素方面,我们汇总了患者年龄、性别、达MMR所需时间、TKI总时间、Sokal评分等因素对停药结局的影响。结果显示,上述因素对于停药后是否维持TFR并无影响。需要指出的是,停药前MMR累积时间越长,患者后期复发可能性越小,这是本工作中唯一具有显著性差异的影响因素。事实上,国外多个研究组对上述因素预测TFR的作用也不尽一致:2010年Mahon等<sup>[9]</sup>最早通过回顾性研究提出患者服用TKI的总时间是影响停药后复发与否的关键因素。Takahashi等<sup>[10]</sup>则通过单因素回归分析发现初诊时Sokal评分、达到MMR所需时间以及调节性T细胞(Treg)的数目是患者停药后复发的危险因素。近年来,生物免疫组分的作用逐渐被认可:TFR患者体内存在高NK细胞数、高CD4<sup>+</sup>T细胞数以及低Treg计数,停药后复发患者则相反<sup>[11]</sup>。同时,CML被认为是一种干细胞疾病,Chomel等<sup>[12]</sup>近期发现即使达到停药标准的患者,分选骨髓CD34<sup>+</sup>细胞植入小鼠后,100%的小鼠均会罹患CML样白血病。我们的工作也发现,对达到深层、稳定分子学缓解的患者进行流式细胞术检测,几乎所有的患者均存在表型为CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD26<sup>+</sup>的CML干细胞<sup>[13]</sup>。因此,停药后复发与否极有可能受残留白血病干细胞影响,成为未来的重要研究方向。

综上所述,我们系统性地回顾了国内91例自动停药的CML患者临床资料,提示达停药标准的中国CML患者同样能够安全停用TKI,停药后复发率与国外数据相当;MMR累积时间是复发组与TFR组具有显著性差异的因素。值得指出的是,本研究数据结论来源于回顾性分析,纳入的患者均为自动停药患者,其中位年龄、疾病基线可能优于整体CML人群,因此更为精准的中国CML患者TFR数据仍有待进一步的前瞻性研究。

## 参考文献

- [1] Flynn KE, Atallah E. Quality of life and long-term therapy in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(2):80-85. DOI: 10.1007/s11899-016-0306-5.
- [2] Saikia T. The cure of chronic myeloid leukemia: are we there yet? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(2):12. DOI: 10.1007/s11912-018-0665-2.
- [3] 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): 2333-40. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [4] Kumagai T, Nakaseko C, Nishiwaki K, et al. Dasatinib cessation after deep molecular response exceeding 2 years and natural killer cell transition during dasatinib consolidation [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1):182-192. DOI: 10.1111/cas.13430.
- [5] 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.
- [6] Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(5):424-430. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
- [7] 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.
- [8] 李青,程辉,游泳,等.慢性粒细胞白血病患者酪氨酸激酶抑制剂停药原因分析[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26(10):611-613. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2017.10.007.
- [9] Mahon FX, Réa D, Guilhot J. 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):1029-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
- [10] Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 903-906. DOI: 10.3324/haematol.2011.056853.
- [11] Ilander M, Kreutzman A, Rohon P, et al. Enlarged memory T-cell pool and enhanced Th1-type responses in chronic myeloid leukemia patients who have successfully discontinued IFN- $\alpha$  monotherapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87794. DOI: 10.1371/journal.pone.0087794.
- [12] Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease [J]. *Blood*, 2011, 118(13):3657-3660. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335497.
- [13] Cui J, Zhu Z, Liu S, et al. Monitoring of leukemia stem cells in chronic myeloid leukemia patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(9):2264-2266. DOI: 10.1080/10428194.2017.1421755.

(收稿日期:2018-06-09)

(本文编辑:刘爽)