DOI:10.16016/j.2097-0927.202310076

慢性髓系白血病慢性期 TKI 治疗未达最佳反应或不耐受患者转换氟马替尼的有效性和安全性临床观察

杨松凡[1,2],文 钦[2],张 颖[3],吕敬龙[4],舒华娥[5],颜红菊[2],张 诚[2],魏 锦[1],张 曦[2,6] 637002 南充,川北医学院附属医院血液科[1];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军临床重点专科,创伤与化学中毒全国重点实验室,重庆市临床重点专科,血液病与微环境重庆市重点实验室[2];401336 重庆,重庆医科大学第二附属医院血液科[3];404100 重庆,重庆大学附属三峡医院血液科[4];405400 重庆,开州区人民医院血液科[5];401329 重庆,金凤实验室[6]

[摘要] **目的** 观察 TKI 未达最佳反应或不耐受的慢性髓系白血病-慢性期(chronic myelogenous leukemia-chronicphase,CML-CP)患者转换氟马替尼治疗的效果及安全性。**方法** 从重庆市医院及川北医学院附属医院共 5 家医院收集 2020 年 2 月至 2022 年 8 月对一线伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼未达最佳反应或不耐受,转换氟马替尼(600 mg/d)治疗的患者,观察氟马替尼的疗效及安全。统计患者治疗 3、6、12 个月时最佳反应率及主要分子学反应(major molecular response,MMR)率、累积完全细胞遗传学反应(complete cytogenetic response, CCyR)率、累积 MMR 率、累积深度分子学反应(deep molecular response, DMR)率、无进展生存(progression-free survival, PFS)、无事件生存(event-free survival, EFS)情况及不良反应情况。**结果** 共纳入 100 例 CML-CP 患者,中位随访时间为 18(3~36)个月,3、6、12 个月最佳反应率分别为 92.6%(88/95)、94.4%(85/90)和 92.9%(79/85),随访截止至 2023 年 8 月 20 日,累积 CCyR、MMR 率分别为 98.0%(98/100)、81.9%(77/94),达 CCyR 和 MMR 的中位时间均为 3 个月,累积 DMR 率为 51.0%(51/100)。随访时间内,PFS 率为 100.0%(100/100),1 年 EFS 率为 85.6%(75/90)。氟马替尼最常见非血液学不良反应为腹泻腹痛(7.0%),其次为肾功能损害(6.0%)、肌肉骨骼疼痛(2.0%);血液学不良反应主要有血小板减少(12.0%)、贫血(6.0%)和白细胞减少(2.0%)。**结论** 氟马替尼治疗 TKI 未达最佳反应或不耐受的 CML-CP 患者有较好的 MMR 和 DMR,耐受性及安全性良好。

[关键词] 慢性髓系白血病;BCR-ABL 阳性;TKI;氟马替尼
[中图法分类号] R181.32; R733.7; R979.12 [文献标志码] A

Efficacy and safety of switching to flumatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have not achieved optimal response or are intolerant to TKI treatment

YANG Songfan[1,2], WEN Qin[2], ZHANG Ying[3], LYU Jinglong[4], SHU Hua'e[5], YAN Hongju[2], ZHANG Cheng[2], WEI Jin[1], ZHANG Xi[2,6] [1]Department of Hematology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan Province, 637002; [2]State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Medical Center of Hematology, Military Key Clinical Specialty, Chongqing Key Clinical Specialty, Chongqing Key Laboratory of Hematology and Microenvironment, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [3]Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401336; [4]Department of Hematology, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, 404100; [5]Department of Hematology, Kaizhou People's Hospital, Chongqing, 405400; [6]Jinfeng Laboratory, Chongqing, 401329, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the efficacy and safety of flumatinib conversion in chronic myelogenous leukemia-chronicphase (CML-CP) patients with suboptimal TKI response or intolerance.

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研面上项目(2023MSXM079);重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0147)
[通信作者] 张 曦,E-mail:zhangxxi@sina.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Methods Patients who did not have the best response or intolerance to first-line imatinib, dasatinib, and nilotinib and switched to flumatinib (600 mg/d) from February 2020 to August 2022 were collected from 5 hospitals from Chongqing and affiliated hospitals of North Sichuan Medical College. The efficacy and safety of flumatinib were observed. The optimal response rate, major molecular response (MMR), cumulative complete cytogenetic response (CCyR) rate, cumulative MMR rate, cumulative deep molecular response (DMR), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS) and adverse reactions in 3, 6 and 12 months after treatment were observed and analyzed. **Results** A total of 100 patients with CML-CP were enrolled, with a median follow-up of 18 (3~36) months. The optimal response rate was 92.6% (88/95), 94.4% (85/90) and 92.9% (79/85) respectively, at 3, 6 and 12 months after treatment. Till August 20, 2023, the cumulative CCyR and MMR rate was 98.0% (98/100) and 81.9% (77/94), respectively, the median time to reach CCyR and MMR was 3 months, and cumulative DMR rate was 51.0% (51/100). PFS rate was 100.0% (100/100) and 1-year EFS rate was 85.6% (75/90). The most common non-hematologic adverse reactions of flumatinib were diarrhea and abdominal pain (7.0%), followed by renal dysfunction (6.0%) and musculoskeletal pain (2.0%). The main hematologic adverse reactions were thrombocytopenia (12.0%), anemia (6.0%) and leukopenia (2.0%). **Conclusion** Flumatinib has better MMR and DMR and is well tolerated in CML-CP patients with TKI resistance or intolerance.

[**Key words**] chronic myeloid leukemia; BCR-ABL positive; TKI; flumatinib

Supported by the General Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023MSXM079) and the General Project of Technical Innovation and Application Development of Chongqing (cstc2019jscx-msxmX0147). Corresponding author: ZHANG Xi, E-mail: zhangxxi@sina.com

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种造血干细胞恶性克隆性骨髓增殖性疾病,以费城染色体,即t(9;22)(q34;q11.2)易位作为特异的细胞遗传学标志,产生的BCR-ABL1融合基因表达BCR-ABL蛋白,持续激活酪氨酸激酶,导致一系列下游信号通路激活,从而造成造血干细胞增殖失控[1]。第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)伊马替尼的出现使CML进入分子靶向治疗时代,提高了CML的治疗缓解率,将10年生存率从约20%提高到80%~90%,延长了患者的长期生存时间,预期寿命接近正常人[2-3]。然而仍有一部分患者对伊马替尼耐药或不耐受而选择其他治疗药物[4]。随着第二代TKI达沙替尼和尼洛替尼被批准用于CML的二线治疗,使得伊马替尼耐药或不耐受的CML患者获得了更高的缓解率且缓解效果持久,无进展生存(progression-free survival, PFS)时间显著延长[5-6],但随之而来的不良反应限制了两药的长期应用[7-8]。氟马替尼是我国自主研发的第二代TKI,相较伊马替尼,对BCR-ABL激酶具有更强的抑制性。Ⅲ期临床研究证实氟马替尼一线治疗CML的疗效优于伊马替尼,缓解更快、更深,且安全性更优,因此被批准可替代伊马替尼用于慢性粒细胞白血病-慢性期(chronic myelogenous leukemia-chronic phase, CML-CP)患者的一线治疗[9-10]。但临床上氟马替尼二线/三线治疗CML疗效及安全性如何,我国尚缺乏较大样本多中心研究。本研究旨在探讨氟马替尼二线/三线治疗CML-CP患者的效果及安全性,为临床用药提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2020年2月至2022年8月陆军军医大学第二附属医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆市开州区人民医院、重庆大学附属三峡医院及川北医学院附属医院收治的100例其他TKI治疗失败或不耐受后转换氟马替尼治疗的CML-CP患者临床资料,进行多中心回顾性研究。CML-CP的诊断标准符合《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2020年版)》[10]。CML-CP患者的临床资料包括患者性别、诊断时年龄、CML分期、CML病程、氟马替尼治疗前病程及疗效、氟马替尼的细胞遗传学和分子生物学疗效(骨髓或血液样本)以及不良反应。本研究通过川北医学院伦理委员会审批[NSMC伦理论文审(2023028)]。

排除标准:①疾病进展至加速期或急变期;②已知

存在有 T315I 突变;③同时参加其他临床研究的患者;④4 周内曾进行重大手术或未从手术中恢复过来;⑤患有其他恶性肿瘤病史,除非另一原发恶性肿瘤目前没有临床意义或不需要积极干预;⑥曾有与疾病无关的急慢性不受控制的肝病;⑦妊娠、哺乳期患者;⑧东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG PS)≥3;⑨无能力依从方案步骤或按时随访者;⑩已知对研究药物(原料药和/或辅料)过敏或禁忌的患者;⑪研究者认为不适合入选的其他情况。

1.2 TKI 耐药及不耐受的定义

TKI 耐药定义:治疗 3 个月后未达完全血液学反应(complete hematological response, CHR)或 Ph 阳性细胞比例>95%,或 6 个月后未达主要细胞遗传学反应(major cytogenetic response, MCyR)或 BCR-ABL≥10%,或 12 个月后未达完全细胞遗传学反应(complete cytogenetic response, CCyR)或 BCR-ABL≥1%;或丧失已获得的 CHR、CCyR 或主要分子学反应(major molecular response, MMR);或检出新的 BCR-ABL 激酶区突变,或检出新的附加染色体异常[6]。TKI 不耐受定义:接受 TKI 治疗的 CML 患者在接受任何支持治疗情况下均出现 3~4 级不良反应;或出现 2 级不良反应,给予最佳支持治疗后该反应仍持续超过 1 个月;或出现 2 级不良反应,予药物减量或暂时停用后该反应再次发生超过 3 次[6]。

1.3 治疗与监测

转换氟马替尼治疗 CML-CP 的初始剂量为 600 mg/次,1 次/d,温水送服,给药前 2 h 内及给药后 1 h 内禁食。持续口服氟马替尼,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

治疗期间每 1~2 周进行 1 次血液学反应检测,直至获得 CHR,之后每 3 个月进行 1 次血液学反应监测。氟马替尼治疗 3、6、12 个月时监测细胞遗传学反应(G+R 显带法进行核型分析);每 3 个月监测 1 次分子学反应(实时定量聚合酶链反应检测 BCR-ABL 转录水平,以 $BCR\text{-}ABL^{IS}$ 表示),直至获得 MMR,之后每 3~6 个月检测 1 次,未达到理想疗效时,增加监测频率[10]。监测治疗反应的同时定期评估患者氟马替尼治疗的耐受性,记录发生的不良反应,根据患者具体情况调整氟马替尼的用量。

1.4 疗效评价

根据氟马替尼治疗后 3、6、12 个月时的血液学反应、细胞遗传学反应及分子学反应分析患者是否获得最佳治疗反应。二线治疗反应评价标准为 3 个月 $BCR\text{-}ABL^{IS}\leq10\%$ 或 Ph 阳性细胞比例<65%(MCyR)、6 个月 $BCR\text{-}ABL^{IS}\leq10\%$ 或 Ph 阳性细胞比例<35%[部分细胞遗传学反应(PCyR)]、12 个月 $BCR\text{-}ABL^{IS}\leq1\%$ 或 Ph 阳性细胞比例为 0(CCyR)。另外,统计患者在随访截止时 CCyR、MMR 的发生情况及发生时间;其中,CCyR 指无阳性 Ph 中期分裂象,MMR 指 $BCR\text{-}ABL^{IS}\leq0.1\%$,MR4 指 $BCR\text{-}ABL^{IS}\leq0.01\%$[10]。

1.5 安全性分析

记录患者治疗期间血液学不良反应和非血液学不良反应的发生情况,根据美国国家癌症研究所(NCI)制定的不良事件常用术语标准(CTCAE)3.0 对不良反应进行分级[11]。

1.6 随访及生存分析

通过门诊及电话进行随访,随访截止时间为 2023 年 8 月 20 日。PFS 指从患者服用氟马替尼开始到疾病进展至加速期或急变期或随访截止的时间。无事件生存(event-free survival, EFS)指从患者服用氟马替尼开始到出现以下任一事件或随访截止的时间,事件包括失去 CHR、失去 MCyR、由慢性期进展至加速期或急变期、参照欧洲白血病网络(ELN)[12]指南评估的治疗失败、改变治疗方案、患者死亡。

1.7 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计学软件,符合正态分布的连续数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的连续数据用中位数和最大值、最小值表示;分类数据用百分比(%)表示,采用卡方检验。疗效的影响因素采用单因素分析和 Logistic 多因素分析,通过 Cox 回归模型进行多因素生存分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

纳入 100 例接受氟马替尼二线治疗的 CML-CP 患者,其中男性 57 例、女性 43 例,中位年龄 41.5(18~75)岁,中位病程 56(9~192)个月。既往接受治疗的 TKI 包括原研或国产伊马替尼(商品名格尼可、昕维)、尼洛替尼和达沙替尼,TKI 治疗中位时间 29.5(3~188)个月,其中治疗时间 3~6 个月 22 例,>6~12 个月 9 例,>12 个月 69 例;60 例患者因治疗未达最佳反应转换氟马替尼,其中治疗失败的 22 例,治疗警告的 38 例;40 例患者因不耐受转用氟马替尼。转换氟马替尼治疗中位时间 17.6(3~38)个月。

2.2 氟马替尼治疗情况

100 例患者服用氟马替尼初始剂量均为 600 mg/次、

1 次/d。2 例患者因 4 级血小板减少分别换用达沙替尼和尼洛替尼;3 例发生 2~3 级血小板减少,氟马替尼减量至 400 mg/次、1 次/d,血小板回升达正常范围,持续该剂量口服;1 例患者服用期间出现视力模糊,考虑视神经萎缩,不能排除药物影响,故换用达沙替尼。其余患者均足量口服至随访结束。

2.3 疗效分析

转换氟马替尼治疗 CML-CP 患者 3、6 和 12 个月最佳治疗反应率分别为 92.6%(88/95)、94.4%(85/90)和 92.9%(79/85),3、6、12 个月主要分子学反应(MMR)率分别为 50.5%(48/95)、64.4%(58/90)、69.4%(59/85)。截至随访时间,累积 CCyR 率和 MMR 率分别为 98.0%(98/100)和 81.9%(77/94),达 CCyR 和 MMR 中位时间均为 3 个月。1 年 EFS 率为 85.6%(75/90)。基线时未达最佳治疗反应的患者,转换为氟马替尼 3、6 和 12 个月最佳治疗反应率分别为 87.9%(51/58)、90.7%(49/54)、87.6%(43/49),3、6、12 个月 MMR 率分别为 31.0%(18/58)、42.6%(23/54)、51.1%(25/49),24 个月深度分子学反应(deep molecular response, DMR)率为 37.5%(表 1),不耐受组转换为氟马替尼 3、6、12 个月最佳反应率均为 100.0%,3、6、12 个月 MMR 率分别为 100.0%(37/37)、94.4%(34/36)、94.4%(34/36),24 个月 DMR 率为 76.5%(表 2)。

影响患者疗效及预后的单因素分析结果见表 3、4,多因素分析结果显示,年龄、性别、转化前使用 TKI 的时长与疗效及预后无相关性(表 3)。二线转换氟马替尼较三线及以上转换氟马替尼在转换后 3 个月(OR=10.588,P=0.002)、6 个月(OR=15.059,P=0.003)和 12 个月(OR=8.267,P=0.008)更能获得最佳反应(表 3)。二线转换氟马替尼 1 年 EFS(92.3%)较三线及以上转换氟马替尼患者 EFS(63.6%)更高(P=0.002)。因不耐受转换氟马替尼较未达最佳治疗反应转换氟马替尼患者累积 MMR 率更高(100.0% *vs* 71.7%,P=0.001,表 4)。由于未出现加速急变病例数,未进一步多因素分析 PFS 的影响因素。

表 1 未达最佳治疗反应组转换氟马替尼不同时间的分子生物学反应率[反应例数/评估例数(%)]

融合基因	基线(比例)	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
BCR-ABL1>10%	51.7	12.1	9.2	8.1	2.7	4.1
1%<BCR-ABL1≤10%	16.7	15.5	3.7	4.0	5.6	4.1
0.1%<BCR-ABL1≤1%	31.7	41.3	44.4	32.6	25.0	12.5
0.01%<BCR-ABL1≤0.1%	0.0	20.6	24.1	32.6	33.3	41.7
BCR-ABL1≤0.01%	0.0	10.3	18.5	22.4	33.3	37.5

表 2 不耐受组转换为氟马替尼不同时间的分子生物学反应率[反应例数/评估例数(%)]

融合基因	基线(比例)	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
BCR-ABL1>10%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1%<BCR-ABL1≤10%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1%<BCR-ABL1≤1%	2.5	0.0	5.5	5.5	0.0	0.0
0.01%<BCR-ABL1≤0.1%	45.0	29.7	30.6	22.2	22.6	23.5
BCR-ABL1≤0.01%	52.5	70.2	63.9	72.2	77.4	76.5

表 3 影响慢性髓性白血病慢性期患者 3、6、12 个月最佳反应的单因素及多因素分析

因素	3 个月				6 个月				12 个月			
	单因素		多因素		单因素		多因素		单因素		多因素	
	HR(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值	*HR*(95%*CI*)	*P* 值
性别 男 *vs* 女	1.034 (0.218~4.898)	0.967	–	–	2.25 (0.357~14.182)	0.377	–	–	1.484 (0.281~7.834)	0.64	–	–
年龄/岁 <41.5 *vs* ≥41.5	2.866 (0.528~15.570)	0.206	–	–	4.293 (0.461~40.010)	0.167	–	–	5.405 (0.603~48.448)	0.096	–	–
氟马替尼前应用 TKI 种类 1 种 *vs* ≥2 种	10.441 (1.864~58.490)	0.002	0.08 (0.012~0.519)	0.008	15.059 (1.578~143.679)	0.003	0.028 (0.003~0.307)	0.003	8.267 (1.382~49.444)	0.008	0.145 (0.023~0.895)	0.038
转换氟马替尼原因 疗效不佳 *vs* 不耐受	0.879 (0.799~0.967)	0.028	–	0.998	0.907 (0.833~0.988)	0.044	–	0.997	0.878 (0.790~0.974)	0.029	0.156 (0.015~1.567)	0.114
应用氟马替尼前病程 <30 个月 *vs* ≥30 个月	0.750 (0.159~3.548)	0.716	–	–	1.463 (0.232~9.228)	0.684	–	–	2.278 (0.394~13.179)	0.347	–	–

表 4 影响慢性髓性白血病慢性期患者疗效及预后的单因素分析

因素	累积 CCyr		累积 MMR		EFS	
	比例/%	*P* 值	比例/%	*P* 值	比例/%	*P* 值
性别		0.217		0.264		0.299
男	96.5(55/57)		78.2(43/55)		89.4(51/57)	
女	100.0(43/43)		87.1(34/39)		86.1(37/43)	
年龄		0.153		0.399		0.353
<41.5 岁	100.0(50/50)		86.1(37/43)		86.0(43/50)	
≥41.5 岁	96.0(48/50)		78.2(36/46)		90.0(45/50)	
氟马替尼前应用 TKI 种类		0.334		0.256		0.002
1 种	98.7(77/78)		85.9(61/71)		92.3(72/78)	
2 种及以上	100.0(22/22)		73.9(17/23)		63.6(14/22)	
换用氟马替尼原因		0.358		0.001		0.197
未达最佳反应	96.7(58/60)		71.7(43/60)		81.7(49/60)	
不耐受	100.0(40/40)		100.0(34/34)		90.0(36/40)	
应用氟马替尼前病程		0.977		0.885		0.150
<30 个月	97.9(48/49)		84.1(37/44)		89.8(44/49)	
≥30 个月	98.0(50/51)		82.9(34/41)		80.4(41/51)	

2.4 疾病进展与生存

至随访结束,中位随访 18(3~38)个月。100 例转换氟马替尼治疗的 CML-CP 患者 EFS 率为 79.6%,其中因二线转换氟马替尼的患者 EFS 为 92.3(72/78),因三线及以上转换氟马替尼的患者 EFS 为 63.6(14/22),二者差异有统计学意义(*P*=0.002,图 1)。至随访结束,PFS 率为 100.0%。

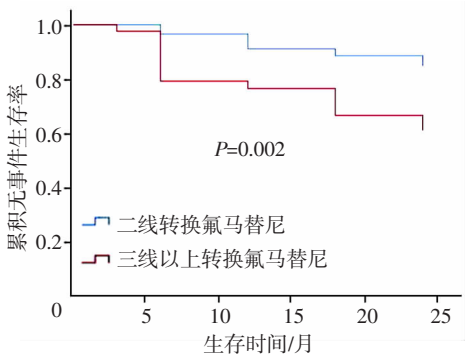


图 1 转换氟马替尼前不同用药累积无事件生存曲线

2.5 安全性分析

100 例患者无死亡病例。①非血液学不良反应:多为 1~2 级,常见的为腹泻腹痛(7.0%)、肾功能损害(6.0%)、肝功能损害(2.0%)、高尿酸血症(2.0%)、高脂血症(2.0%)、肌肉骨骼疼痛(2.0%)、视神经萎缩(1.0%)、皮疹瘙痒(1.0%)。1 例患者服用期间出现视力模糊,考虑视神经萎缩,不能排除药物影响,故换用达沙替尼。②血液学不良反应:主要包括血小板减少(12.0%)、贫血(6.0%)和白细胞减少(2.0%),大多为 1~2 级,在减少剂量后恢复,3~4 级不良反应多为血小板减少(7.0%),见表 5。

表 5 转换氟马替尼后患者总体发生不良反应情况 [例(%)]

毒副反应	任何等级	3~4 级
血液学不良反应		
白细胞减少	2(2.0)	1(1.0)
血小板减少	12(12.0)	7(7.0)
贫血	6(6.0)	2(2.0)
非血液学不良反应		
皮疹	1(1.0)	
腹泻	7(7.0)	
肌肉骨骼疼痛	2(2.0)	
肝功能损害	2(2.0)	
肾功损害	6(6.0)	
高尿酸血症	2(2.0)	
高脂血症	2(2.0)	
视神经萎缩	1(1.0)	

3 讨论

伊马替尼作为第一代 TKI 在治疗 CML 患者中取得了显著疗效,可使 CML 患者 10 年总生存率达 82%,PFS 率达 80%,但仍有部分患者治疗失败[2]。在 IRIS 研究中,CML-CP 患者伊马替尼一线治疗过程中,在 12 个月时约有 31%未能获得 CCyR,60 个月的复发率为 17%,其中约 7%的患者进展到加速阶段或急变期[4]。达沙替尼和尼洛替尼作为二代 TKI,可使 CML-CP 患者获得更高的治疗反应率,且治疗反应更快、更深,常作为一代 TKI 治疗反应不佳及不耐受的二线选择。尼洛替尼价格相对昂贵,且对于高血压、糖尿病、胰腺炎患者不推荐。达沙替尼血液学不良反应更大,且胸腔积液发生率约 30%,对于老年患者及有心肺疾病的患者,胸腔积液发生率更高。这些都在一定程度上限制

了这两种二代 TKI 的使用[13-14]。氟马替尼是我国原研二代 TKI,在其Ⅲ期临床研究中,氟马替尼一线治疗 CML-CP 患者较伊马替尼获得更好的分子学反应及安全性。但其作为二线或后线治疗 CML-CP 患者则缺乏相关数据。而本研究单因素及多因素结果显示,二线换用氟马替尼患者和三线及以上患者 6 个月治疗最佳反应率分别为 98.5%和 80.9%,12 个月分别为 96.8%和 78.9%,差异有统计学意义,氟马替尼二线换用是患者获得 3、6、12 个月最佳反应和 EFS 率的影响因素,12 个月累积 CCyR 率为 98%,二线换用氟马替尼较三线治疗,对于耐药的患者追求更好的疗效提供了更好的选择。对于不耐受组患者累积 MMR 率达到 96.1%,远高于治疗未达最佳反应组 75.4%,证明在追求安全性的前提下,基本可以维持原有疗效。目前根据国外对 CML-CP 患者使用达沙替尼作为二线治疗的研究显示,2 年累积 CCyR 率为 53%,MMR 率为 47%,PFS 率为 75%。不耐受组患者 2 年 CCyR、MMR、PFS 率均高于总体水平,表明对于治疗失败的患者来说,二线治疗不耐受组获得了更好的疗效[15]。本研究换用氟马替尼患者获得细胞遗传学反应及分子学反应较好,且优于达沙替尼前期报道的数据。但目前我国有关氟马达沙替尼疗效及安全性研究较少。在国内一项关于小样本氟马替尼二线治疗 CML-CP 患者研究中[16],共纳入 9 例 CML 患者,MMR 率为 77.8%。该研究证实氟马替尼二线治疗 CML-CP 患者的疗效。本研究进一步扩大了样本量,纳入 100 例研究对象,并且延长随访时间,结果显示基线时未达最佳治疗反应的患者转换为氟马替尼后 MMR 及 DMR 显著提升,疗效可进一步提高。随访期间无一例进展为加速期及急变期。与我国类似研究相比,本研究中氟马替尼治疗 CML-CP 患者获得细胞遗传学反应及分子学反应情况较好,可能与推行 CML 规范化管理有关。综上,与国内外相关研究相比,本研究氟马替尼二线治疗 CML-CP 患者能够取得较好的疗效,进一步证实氟马替尼二线治疗 CML-CP 的可行性。

本研究还分析了氟马替尼治疗伊马替尼未达最佳反应或不耐受患者的安全性。根据 SIMPLICITY 研究显示,患者转换 TKI 的第一大原因就是不耐受,其次才是药物耐药[17],部分不良反应甚至严重影响了患者的生活质量[18],所以尽早转换二代 TKI 显得尤为重要。与以往研究相一致[9],本研究中,氟马替尼治疗后不良反应以 1~2 级为主,多可耐受,血液学不良反应主要以血小板减少、贫血为主,2 例患者因 4 级血小板减少换用其他 2 代 TKI,3 例发生 2~3 级血小板减少,氟马替尼减量至 400 mg/次,血小板回升达正常范围,持续该剂量口服。非血液学不良反应以腹泻最为多见(7 例),为 1~2 级,对症处理后好转;肾功能损害、肝功能损害及肌肉酸痛等非血液学不良反应也可见,且未出现特异性心血管事件的发生[19-20],既往胸腔积液、水肿等不良反应在换用后得到了有效的缓解。氟马替尼不良反应较少,可能与其对 ABL 激酶的高度选择性抑制,与 BCR-ABL 激酶结构域结合更为紧密,且对 PDGFRβ、c-kit 激酶的抑制作用较弱,导致脱靶现象更少有关[21-22]。与其他第二代 TKI 相同,氟马替尼与伊马替尼的不良反应较少存在交叉,伊马替尼不耐受的患者换用氟马替尼治疗后安全性良好,未再出现应用伊马替尼时的不良反应,显示了良好的低毒高效性。

综上所述,本研究结果初步表明氟马替尼二线治疗 CML-CP 患者具有临床优势,氟马替尼良好的安全性也将有助于提高患者治疗的依从性,从而获得更持续稳定的疗效。氟马替尼二线治疗 CML 的确切疗效和安全性仍需要多中心、前瞻性、大样本的临床试验进一步证实。

参考文献:

[1] ROWLEY J D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining[J]. Nature, 1973, 243(5405): 290-293. DOI: 10.1038/243290a0.

[2] HEHLMANN R, LAUSEKER M, SAUßELE S, *et al*. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants[J]. Leukemia, 2017, 31(11): 2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.

[3] BOWER H, BJÖRKHOLM M, DICKMAN P W, *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.

[4] DRUKER B J, GUILHOT F, O'BRIEN S G, *et al*. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(23): 2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.

[5] SHAH N P, ROUSSELOT P, SCHIFFER C, *et al*. Dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034[J]. Am J Hematol, 2016, 91(9): 869-874. DOI: 10.1002/ajh.24423.

[6] KANTARJIAN H M, GILES F, GATTERMANN N, *et al*. Nilotinib (formerly AMN_{107}), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with

Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance[J]. Blood, 2007, 110(10): 3540-3546. DOI: 10.1182/blood-2007-03-080689.

[7] CORTES J E, JIMENEZ C A, MAURO M J, *et al*. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: identification and management [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(2): 78-82. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.012.

[8] KANTARJIAN H M, HUGHES T P, LARSON R A, *et al*. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 440-453. DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.

[9] ZHANG L, MENG L, LIU B C, *et al*. Flumatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a phase Ⅲ, randomized, open-label, multi-center FESTnd study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 70-77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1600.

[10] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 353-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.001.
Chinese Society of Hematology of Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in China(2020 edition)[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(5): 353-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.001.

[11] CHIN R, LEE B Y. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE)[M]// Principles and practice of clinical trial medicine. New York: Academic Press, 2008: 461-533. DOI: 10.1016/B978-0-12-373695-6.00022-3.

[12] 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.

[13] DUSETZINA S B, WINN A N, ABEL G A, *et al*. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2014,32(4): 306-311. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.9123.

[14] IBRAHIM A R, ELIASSON L, APPERLEY J F, *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.

[15] FERDINAND R, MITCHELL S A, BATSON S, *et al*. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review[J]. J Blood Med, 2012, 3: 51-76. DOI: 10.2147/JBM.S33380.

[16] 郭勇鑫, 陆天, 陈文明, 等. 氟马替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受慢性粒细胞白血病的效果及安全性[J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(1): 45-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20220712-00203.
GUO Y X, LU T, CHEN W M, *et al*. Efficacy and safety of flumatinib in treatment of imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia[J]. J Leuk Lymphoma, 2023, 32(1): 45-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20220712-00203.

[17] HEHLMANN R, CORTES J E, ZYCZYNSKI T, *et al*. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: simplicity[J]. Am J Hematol, 2019, 94(1): 46-54. DOI: 10.1002/ajh.25306.

[18] GUÉRIN A, CHEN L, IONESCU-ITTU R, *et al*. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase[J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30(11): 2317-2328. DOI: 10.1185/03007995.2014.944973.

[19] RASHEED W, FLAIM B, SEYMOUR J F. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2009, 33(6): 861-864. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.09.026.

[20] MINAMI M, ARITA T, IWASAKI H, *et al*. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib[J]. Br J Haematol, 2017, 177(4): 578-587. DOI: 10.1111/bjh.14608.

[21] YANG M J, XI Q M, JIA W Q, *et al*. Structure-based analysis and biological characterization of imatinib derivatives reveal insights towards the inhibition of wild-type BCR-ABL and its mutants[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(24): 126758. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126758.

[22] LUO H, QUAN H, XIE C, *et al*. HH-GV-678, a novel selective inhibitor of Bcr-Abl, outperforms imatinib and effectively overrides imatinib resistance[J]. Leukemia, 2010, 24(10): 1807-1809. DOI: 10.1038/leu.2010.169.

(收稿:2023-10-20;修回:2023-12-25)

(编辑 汪勤俭)