

· 临床研究 ·

## 伊马替尼或尼洛替尼一线治疗老年慢性髓系白血病慢性期患者疗效及安全性分析

张晶晶, 杨丽霞, 朱雨, 朱晗, 洪鸣, 李建勇, 钱思轩\*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** **目的:**探讨伊马替尼(imatinib, IM)或尼洛替尼(nilotinib, NIL)治疗老年慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患者的疗效和安全性。**方法:**回顾分析75例一线使用IM或NIL年龄 $\geq 60$ 岁的CML患者,IM组43例,NIL组32例,比较两组患者的疗效及安全性。**结果:**IM组和NIL组间3、6、9、12个月主要分子学反应(major molecular response, MMR)(分别为23.07% vs. 15.00%, 52.38% vs. 52.38%, 57.89% vs. 59.09%, 54.17% vs. 57.14%)及MR<sup>40</sup>(分别为11.53% vs. 10.00%, 52.38% vs. 47.62%, 57.89% vs. 50.00%, 54.17% vs. 42.86%)无统计学差异( $P < 0.05$ );3、6、12、18个月最佳反应率无统计学差异(分别为60.47% vs. 75.00%, 60.47% vs. 71.88%, 62.79% vs. 75.00%, 72.09% vs. 90.63%,  $P > 0.05$ );总生存(overall survival, OS)、无进展生存(progression-free survival, PFS)及无事件生存(event-free survival, EFS)期无统计学差异(90.70% vs. 93.75%, 79.07% vs. 90.62%, 34.88% vs. 65.63%,  $P > 0.05$ );NIL组较IM组治疗失败率低(15.63% vs. 44.19%,  $P = 0.009$ ),但更易发生血液学或心血管不良事件(Adverse Event, AE)(31.25% vs. 6.78%,  $P = 0.006$ )。**结论:**IM或NIL一线治疗老年CML均获得良好疗效,NIL治疗失败率低于IM,但NIL较IM更易出现血液学或心血管不良反应。

**[关键词]** 老年;慢性髓系白血病;伊马替尼;尼洛替尼

**[中图分类号]** R733.72

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)08-1197-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20190819

## Efficacy and safety of imatinib versus nilotinib in elderly patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia

Zhang Jingjing, Yang Lijia, Zhu Yu, Zhu Han, Hong Ming, Li Jianyong, Qian Sixuan\*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to explore the efficacy and safety of imatinib(IM) or nilotinib(NIL) as the first-line treatment in elderly chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML-CP). **Methods:** A retrospective analysis of 75 elderly CML patients receiving IM or NIL as first-line treatment. The clinical efficacy and safety indexes were compared between IM (43 cases) and NIL (32 cases) group. **Results:** No difference was found between the two groups when comparing 3 month-, 6 month-, 9 month- and 12 month-major molecular response (MMR) (23.07% vs. 15.00%, 52.38% vs. 52.38%, 57.89% vs. 59.09%, 54.17% vs. 57.14%,  $P > 0.05$ ) and MR<sup>40</sup> (11.53% vs. 10.00%, 52.38% vs. 47.62%, 57.89% vs. 50.00%, 54.17% vs. 42.86%,  $P > 0.05$ ). There was no significantly difference of 3 month-, 6 month-, 12 month- and 18 month- optimal response between the two groups (60.47% vs. 75.00%, 60.47% vs. 71.88%, 62.79% vs. 75.00%, 72.09% vs. 90.63%,  $P > 0.05$ ), as well as overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and event-free survival (EFS) during the therapies (90.70% vs. 93.75%, 79.07% vs. 90.62%, 34.88% vs. 65.63%,  $P > 0.05$ ). More failure happened in IM group (15.63% vs. 44.19%,  $P = 0.009$ ). More cardiovascular or hematologic adverse events (AEs) happened in NIL group (31.25% vs. 6.78%,  $P = 0.006$ ). **Conclusion:** No difference was found between IM and NIL when comparing molecular response and optimal response. Less failure but more cardiovascular or hematologic AEs happened in NIL group.

**[Key words]** elderly; chronic myeloid leukemia; imatinib; nilotinib

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(08): 1197-1201]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81570134;81870119)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiansx@medmail.com.cn

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是以费城染色体(Ph)形成为特点的造血干细胞克隆性增殖的恶性肿瘤,目前酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已取得令人振奋的治疗效果<sup>[1]</sup>。随着我国老龄化社会的到来及CML患者的长期生存,老年CML人群将逐步扩大,目前其治疗及管理策略仍与中青年患者相同。此外,国内外多项研究皆表明尼洛替尼(nilotinib, NIL)较伊马替尼(imatinib, IM)可以在中青年患者中取得更快更深的分子学反应<sup>[1-2]</sup>,但在老年CML患者中既往研究较少<sup>[3]</sup>。因此,本研究回顾了IM和NIL作为一线方案治疗慢性期老年CML的安全性及疗效差异。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2003年1月—2018年6月在南京医科大学第一附属医院就诊的75例年龄 $\geq 60$ 岁初诊老年CML患者为研究对象,其中男44例,女31例,中位年龄63.5岁(60~90岁),美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 $\leq 3$ 分,肝肾功能及心功能均正常,中位随访时间为49个月(6~180个月)。患者初诊经骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)分型检查证实为慢性期CML,并分别通过Sokal、Hasford、Eutos和ELTS预后评分系统评估预后。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组

根据患者初诊时使用的TKIs,将患者分为IM组43例,每次400 mg,每日1次,餐时口服;NIL组32例,每次300 mg,每日2次,间隔12 h,餐前1 h或餐后2 h口服。

#### 1.2.2 疗效评估

自服药开始,每2~4周复查血常规,每3个月复查骨髓形态学、染色体核型(R显带法)及BCR-ABL转录本水平(BCR-ABLIS)(国际标准化定量聚合酶链反应)。根据欧洲白血病网络治疗指南(European leukemia net, ELN)评估患者疗效<sup>[4]</sup>,包括完全血液学反应(complete hematologic response, CHR);分子学反应:早期分子学反应(early molecular response, EMR)、深度分子学反应(deep molecular response, DMR)MR<sup>4.0</sup>为BCR-ABLIS较标准基线下降 $\geq 4$  log;细胞遗传学反应:完全细胞遗传学反应(complete cytogenetic response, CCyR)、部分细胞遗传学反应(partial cytogenetic response, PCyR)、次要

细胞遗传学反应(major cytogenetic response, MCyR)。并进一步根据指南评估是否达到“最佳反应”或“治疗失败”。治疗失败患者均由DNA直接测序法检测ABL1激酶区突变。

在本研究中,无事件生存期(event-free survival, EFS)期:从治疗开始至发生死亡、进展、治疗失败、耐药及调整药物的时间。

#### 1.2.3 安全性评估

监测治疗前、治疗当天、治疗后1周、1个月和每3个月的血液学、心脏毒性、生化、生命体征、体重和ECOG评分等指标。初诊患者明显低钾、低镁或存在长QT综合征者禁用NIL,使用NIL过程中定期监测电解质及心电图,并避免使用延长QT间期的药物。两组患者治疗期间出现血液学不良反应(中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ )暂停服药,根据血常规恢复情况调整药物;非血液学不良反应根据美国公共卫生及公共服务部、国立卫生研究所及国家癌症研究所制定的常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版进行不良反应事件(adverse event, AE)分级<sup>[5]</sup>,出现3级及以上AE的患者暂停服药并监测AE,对症处理、调整药物。

### 1.3 统计学方法

通过SPSS 23.0对数据进行统计学分析。正态分布定量数据比较采用 $t$ 检验,非正态分布定量数据采用秩和检验,定性数据采用卡方检验,采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线情况

本研究所有患者用药开始前均排除用药禁忌,IM组43例,NIL组32例(所有患者用药前电解质及QT间期均正常),两组中位年龄、性别、中位用药时间、初诊时白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数及血红蛋白(Hb)水平、非典型Ph染色体比例差异均无统计学意义,两组患者根据常规积分系统评估的危险分层差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1),具有可比性。

### 2.2 TKIs治疗老年CML患者的疗效分析

75例在治疗后3个月均获得CHR,治疗后3、6、9、12个月IM组与NIL组主要分子学反应(major molecular response, MMR)分别为23.07% vs. 15.00%, 52.38% vs. 52.38%, 57.89% vs. 59.09%, 54.17% vs. 57.14%,  $P > 0.05$ 及MR<sup>4.0</sup>(分别为11.53% vs.

表1 老年CML患者基线资料  
Table 1 Baseline characteristics of patient with CML

指标	IM组	NIL组	P值
例数	43	32	
年龄(岁)	66(60~90)	62(60~76)	0.061
性别(n)			0.400
男	27	17	
女	16	15	
用药时间(月)	33(1~178)	43(4~87)	0.129
WBC( $\times 10^9/L$ )	126.90(9.79~481.31)	100.23(6.35~351.97)	0.562
Hb(g/L)	104.73(64.00~141.00)	113.50(64.00~157.00)	0.484
PLT( $\times 10^9/L$ )	626.36(178.00~1 597.00)	504.00(239.00~1 369.00)	0.555
Sokal积分(n)			0.784
低危	21	17	
中危	10	6	
高危	7	7	
Hsaford积分(n)			0.515
低危	26	17	
中危	8	10	
高危	4	3	
Eutos积分(n)			0.954
低危	31	24	
中危	3	3	
高危	4	3	
ELTS积分(n)			0.693
低危	29	20	
中危	6	7	
高危	3	2	
Ph染色体(n)			0.179
经典型	42	29	
非经典型	1	3	

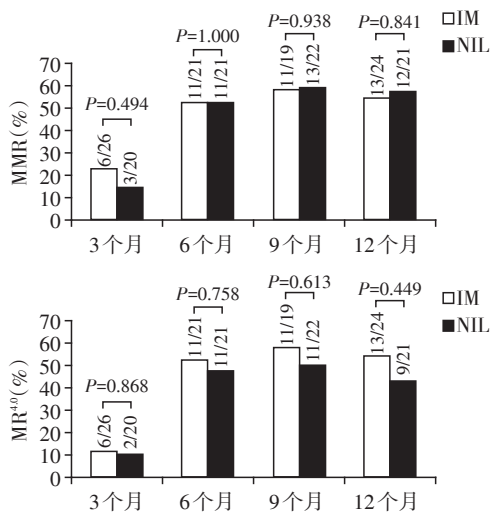
10.00% , 52.38% vs. 47.62% , 57.89% vs. 50.00% , 54.17% vs. 42.86% ,  $P > 0.05$ )均无统计学差异,且两组获得MMR(6个月)及MR<sup>4.0</sup>(9个月)中位时间相同(图1)。在治疗后3、6、12及18个月,IM组与NIL组最佳疗效获得率无统计学差异( $P > 0.05$ )。截至2018年12月IM组治疗失败率高于NIL组(44.19% vs. 15.63% ,  $P = 0.009$ ,表2)。NIL组5例治疗失败的患者中1例出现V299L+F311L耐药突变后急变,1例进展(突变阴性),3例用药后12个月仍未达分子学和/或细胞遗传学目标(未更换药物最终获得MMR或CCyR);IM组19例治疗失败的患者中2例分别出现V299L(换药后突变转阴),E450G(急变)耐药突变,5例进展(突变阴性),9例用药后12个月仍未达分子学和/或细胞遗传学目标,3例丧失最佳疗效。有11例IM治疗失败患者更换为NIL治疗,其中5例

(45.45%)更换后获得CCyR。生存分析提示IM组与NIL组4年总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)及EFS无统计学差异(90.70% vs. 93.75% , 79.07% vs. 90.62% , 34.88% vs. 65.63% ,  $P > 0.05$ )。

在使用TKI年龄 $\geq 70$ 岁的18例中,3、6、12及18个月获得最佳疗效的分别有13例(72.22%) , 10例(66.56%) , 9例(50.00%) , 最终一线方案治疗失败的有6例(33.33%)。随访4年,  $\geq 70$ 岁老年患者中61.11%(11/18)出现不良事件,包括3例(16.67%)死亡(2例血栓,1例感染),2例(11.11%)进展(均未死亡),2例(11.11%)治疗失败,4例(22.22%)发生药物相关AE(血液学AE 3例,非血液学AE 1例)。

### 2.3 TKI治疗老年CML患者的安全性分析

两组药物血液学AE及非血液学AE发生比例



柱状图上标为获得MMR或MR<sup>40</sup>患者数/当月监测总人数,因老年患者随访难度大,难以皆严格遵守每3个月监测1次,因此每月监测总人数皆不满各组总人数。

图1 两组老年CML患者分子学反应获得率比较

Figure 1 Comparison of molecular responses between two groups of elderly CML patients

表2 TKI治疗老年CML患者的疗效分析

Table 2 Analysis of the efficacy of TKIs in the treatment of elderly patients with CML [n(%)]

指标	IM组	NIL组	P值
最佳反应			
3个月	26(60.47)	24(75.00)	0.187
6个月	26(60.47)	23(71.88)	0.304
12个月	27(62.79)	24(75.00)	0.262
18个月	31(72.09)	29(90.63)	0.078
治疗失败	19(44.19)	5(15.63)	0.009

无统计学差异(NIL组:3/8,IM组:3/7, $P > 0.05$ ),NIL组有10例发生血液学AE或心血管AE(4例更换药物:2例QT间期延长,2例外周动脉闭塞综合征);IM组有3例发生血液学AE或心血管AE(均未更换药物),仅1例因发生皮肤广泛瘙痒皮疹(3级过敏)而更换药物,余以水肿及胃肠道反应为主。NIL组较IM组老年患者更易发生血液学或心血管AE(31.25% vs. 6.78%, $P=0.006$ )。

### 3 讨论

目前NIL已被ELN指南列为慢性期CML患者的一线治疗方案<sup>[3-4]</sup>。老年人因独特的生理特点,使其对TKI治疗的反应及耐受性不同于中青年患者,且目前老年人使用TKI的报道不多。本研究回顾了75例慢性期老年CML患者一线使用NIL和IM的疗效及安全性差别。

既往研究发现在常规积分系统评估为低中危的中青年患者中,NIL较IM可获得更快更深的分子学反应<sup>[1]</sup>,而本研究发现,老年患者中IM与NIL分子学反应获得率、获得深度及获得时间均无统计学差异,且3、6、12及18个月时最佳反应获得率,4年OS、PFS、EFS差异亦无统计学意义。这可能与老年患者在接受NIL治疗过程中发生较多血液学和/或心血管AE中断治疗相关。Giles等<sup>[6]</sup>研究发现,年龄并不是使用TKI治疗CML的限制,高龄患者依然可以从中获益,这与本研究结果一致, $\geq 70$ 岁的老年CML患者中,TKI仍可取得不错的效果(所有患者均获得CHR,且3、6、9、12个月最佳反应获得率分别为72.22%、66.56%、50.00%、72.22%),且最终致死因素皆为其他老年致死性疾病(2例血栓,1例感染)。综上,年龄并不是使用TKI的限制因素,且在老年CML患者中,IM与NIL疗效相似。

NIL与ABL激酶结合能力强,能有效抑制除T315I等以外的耐药突变,临床研究亦表明NIL可用于治疗IM耐药或不耐受的患者<sup>[7]</sup>。这与本研究相符,IM组老年CML患者治疗失败率高于NIL组,差异有统计学意义( $P=0.009$ ),但发生IM耐药或治疗失败的老年患者更换NIL后有5例(45.45%)获得了CCyR,这与Gambacorti-Passerini等<sup>[8]</sup>对所有IM耐药或不耐受的CML患者换用NIL的疗效研究(50%获得新的持久反应)相符。综上,IM的治疗失败率高于NIL,但在失败患者更换NIL后亦可取得较好的效果。

研究均表明NIL易出现心血管AE<sup>[9]</sup>。这与本次研究结果一致,在老年CML患者中,NIL组有7例患者发生心血管AE(其中4例减量或间断服药均未控制,更换为IM后恢复治疗);而IM以水肿(3例)及胃肠道反应(3例)为主,无心血管AE发生,NIL组血液学或心血管AE发生率高于IM组患者( $P=0.006$ )。在探究老年CML患者的致死因素时发现在6例死亡患者中,仅有2例死于疾病进展(NIL组和IM组各1例),余均死于其他致死性疾病且以心血管相关疾病为主(特别是年龄 $\geq 70$ 岁的患者)。此外,研究表明CML老年患者较其他无肿瘤的老年患者更易发生心血管事件,且较年轻CML更易发生血液学不良反应<sup>[9]</sup>,近年来在NIL治疗的患者中有关严重外周动脉闭塞性疾病(peripheral arterial vascular occlusive disease, PAOD)的报道很多<sup>[10]</sup>。综上,因NIL血液学或心血管AE较多,且在老年人中冠状动脉疾病、充血性心力衰竭和慢性肾衰竭等与心血管不良事件相关的疾病较年轻人高发,因此在老年CML患

者尤其是心血管功能较差的患者中慎用NIL作为一线方案治疗,且在使用NIL治疗IM耐药或不耐受的老年CML患者时需严密监测心血管及血液学AE。

总之,CML已逐步成为一种慢性疾病,老年CML患者群体日益增大,NIL与IM一线治疗老年CML患者疗效无差异,虽然IM较NIL治疗CML失败率高,但在IM治疗失败的老年患者更换为NIL后亦可取得与中青年患者相似的效果。然而老年CML患者中使用NIL的心血管或血液学AE发生率更高。结合老年CML患者骨髓造血功能及心血管功能减退的生理特点,因此在NIL治疗CML的老年患者中应严密随访监测不良反应。

#### [参考文献]

- [1] Ishikawa J, Matsumura I, Kawaguchi T, et al. Efficacy and safety of switching to nilotinib in patients with CML-CP in major molecular response to imatinib: results of a multicenter phase II trial (NILSw trial) [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(5): 535-540
- [2] 潘良琴, 刘为星, 朱雨, 等. 尼洛替尼和伊马替尼一线治疗慢性髓系白血病的疗效及安全性观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(6): 827-832
- [3] Luskin MR, Deangelo DJ. How to treat chronic myeloid leukemia (CML) in older adults [J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(4): 291-295
- [4] Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, et al. Analysis of 2013 european leukaemianet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(1): 114-126
- [5] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1648-1671
- [6] Giles FJ, Rea D, Rosti G, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(8): 1585-1596
- [7] Tiribelli M, Bonifacio M, Binotto G, et al. Excellent outcomes of 2G-TKI therapy after imatinib failure in chronic phase CML patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (18) : 14219-14227
- [8] Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, et al. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1): 67-75
- [9] Sumi M, Sato K, Uematsu N, et al. Clinical characteristics of vascular adverse events and significance of peripheral artery disease as a risk factor in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2018, 59(2): 137-144
- [10] Yanru L, Huihui Z, Weixing L, et al. Severe peripheral arterial occlusive disease in chronic myeloid leukemia patient during nilotinib therapy: report of a case and review of literature [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(9): 9694-9698

[收稿日期] 2019-03-03

欢迎投稿 欢迎订阅