

# 博舒替尼治疗慢性粒细胞白血病现状

余艳玲, 余涛, 余甜, 万茜茜

三峡大学医学院, 湖北 宜昌

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月6日

## 摘要

慢性粒细胞白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)是一种骨髓增生性肿瘤, 每100,000名成人中有1~2例, 且发病率随年龄增长而增加, 男性略高于女性, 比例约为1.3:1。酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)用于治疗CML以来, CML已从一种致命性疾病转变为可控慢性病。目前, 有5种不同的TKI被许可用于治疗CML, 即一代TKI: 伊马替尼; 二代TKI: 尼洛替尼、达沙替尼和博舒替尼; 以及三代TKI: 普纳替尼, 用于携带T315I突变的患者。博舒替尼为口服用药, 建议起始剂量为每日500 mg, 每天给药一次, 随食物服用, 其吸收随食物增加。到目前为止, 博舒替尼已被批准用于慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BC)的费城阳性CML患者, 这些患者之前至少接受过1次TKI治疗, 并且使用伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼似乎不是合适的选择。

## 关键词

酪氨酸激酶抑制剂, 博舒替尼, 慢性粒细胞白血病, 安全性, 疗效

# Current Situation of Bosutinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Yanling Yu, Tao Yu, Tian Yu, Qianqian Wan

Medical College of Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Dec. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a kind of myeloproliferative tumor, with 1~2 cases in every 100,000 adults, and the incidence rate increases with age. The male is slightly higher than

the female, with a ratio of about 1.3:1. Since Tyrosine kinase inhibitor (TKI) was used to treat CML, CML has changed from a fatal disease to a controllable chronic disease. At present, there are five different TKIs licensed for the treatment of CML, namely, the first generation TKI: imatinib; Second generation TKI: nilotinib, dasatinib and bosutinib; And the third generation TKI: Ponatinib, which is used for patients with T315I mutation. Shutinib is an oral drug. It is recommended that the starting dose be 500 mg per day, once a day. When taken with food, its absorption increases with food. So far, bosutinib has been approved for use in Philadelphia-positive CML patients in chronic phase (CP), accelerated phase (AP) and acute phase (BC). These patients have been treated with TKI at least once before, and it seems that the use of imatinib, dasatinib or nilotinib is not an appropriate choice.

## Keywords

Tyrosine Kinase Inhibitor, Bosutinib, Chronic Myeloid Leukemia, Safety, Curative Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 博舒替尼的安全性

### 1.1. 对肾功能的影响

Cortes 等人[1]报道, 长期博舒替尼治疗与明显可逆的肾功能下降相关, 其频率和特征与长期伊马替尼治疗观察到的肾功能下降相似。因此, 建议在博舒替尼治疗期间密切监测肾功能受损的患者[2]。

### 1.2. 对胃肠道的影响

与伊马替尼组相比, 波舒替尼组的肝转氨酶升高幅度更大(ALT: 22%对 3%); 天冬氨酸转氨酶(AST: 11%对 3%)。在 7%接受波舒替尼治疗的患者和 5%接受伊马替尼治疗的患者中发现脂肪酶水平升高[3]。在博舒替尼治疗下, >80%的患者会出现胃肠道不良事件(AE), 尤其是恶心、呕吐、腹泻。大多数这些副作用发生在治疗的最初几周, 并且是自限性的, 通常是低级别的[4]。与伊马替尼治疗相比, 在博舒替尼治疗下转氨酶升高和脂肪酶升高的报告也更加频繁, 并且是停用博舒替尼的最重要原因。然而, 通过密切监测, 这些毒性大多可以通过中断治疗和/或减少剂量来成功避免[4], 最终, 大多数患者可以在再次接触药物后继续使用该药物[4]。在健康受试者中测试博舒替尼与兰索拉唑共同给药的 I 期临床试验中, 博舒替尼的血清水平在同时服用这两种药物后显著降低; 博舒替尼的摄取取决于胃的酸性 pH 环境, 其血液水平取决于受兰索拉唑影响的肝脏 CYP3A4 代谢。因此, 博舒替尼不应与质子泵抑制剂一起服用。如果有药物适应征, 应使用短效抗酸剂, 并应安排足够的时间间隔服用博舒替尼[5]。

### 1.3. 对造血系统的影响

博舒替尼在造血系统中的副作用部分被认为反映了该药物的疗效, 中性粒细胞减少症(13%对 30%,  $P < 0.001$ )和白细胞减少症(9%对 22%,  $P < 0.001$ )在博舒替尼与伊马替尼治疗中不常见[6]。总体而言, 与其他第二代 TKI 和伊马替尼一样, 血细胞减少通常可以通过短暂的治疗中断和剂量调整得到很好的控制[4]。到目前为止, 在博舒替尼治疗下, 还没有描述过与治疗相关的显著不可逆毒性。

## 1.4. 对血管的影响

Gover-Proaktor 等人[7]研究了伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼和普纳替尼对人血管内皮细胞(Human vascular endothelial cell, HUVEC)的管壁形成、细胞活力和基因表达的影响。我们发现,与未经处理的博舒替尼和伊马替尼相比,接受达沙替尼、普纳替尼和尼洛替尼治疗的 HUVECs 中存在明显的遗传特征。然而,在达沙替尼、普纳替尼和尼洛替尼之间检测到独特的基因表达和分子途径改变。血管生成/血管相关通路和 HUVEC 功能(管形成/活力)受到达沙替尼、普纳替尼和尼洛替尼的不利影响,但不受伊马替尼和博舒替尼的不利影响。

## 1.5. 其他不良反应

与伊马替尼相比,接受博舒替尼治疗的患者表现出以下轻微的副作用:水肿、肌痛、肌肉痉挛和骨痛。博舒替尼和伊马替尼的心血管副作用表现分别为 8%和 6%,血管副作用包括高血压(6%对 4%)和血肿(2%对 1%);分别在 35%和 25%接受伊马替尼和博舒替尼治疗的患者中观察到皮肤毒性(皮疹) [6],皮疹通常持续时间较短,且易于控制。胸腔积液并不常见,但在长期暴露于博舒替尼后的 5%~15%的患者中观察到。

## 2. 博舒替尼治疗 CML 的研究数据

博舒替尼于 2012 年获得 FDA 批准,用于对以前的治疗方案有耐药性或不耐受性的所有 CML 阶段[8][9]。博舒替尼是一种口服、双重 Src/Abl TKI [10],在 CML 细胞系中对 Bcr-Abl 的抑制活性比伊马替尼更强,对 c-KIT 或血小板衍生生长因子受体的抑制活性最小[11]。

Cortes 等人[12] 2011 年的 2 年随访数据显示,博舒替尼的累积缓解率如下:85%达到/维持 CHR,59%达到/维持 McyR (包括 CCyR 的 48%),35%达到 MMR。反应是持久的,保留反应的 2 年估计值 > 70%。无进展生存期和总生存期的两年概率分别为 81%和 91%。

且 Cortes [13]描述了一项研究数据:536 名新诊断为慢性期 CML 的患者以 1:1 的比例随机分配,接受每天一次 400 mg 的博舒替尼(n = 268)或伊马替尼(n = 268)。根据方案,在具有典型(e13a2/e14a2)转录本(博舒替尼, n = 246;伊马替尼, n = 241)的费城染色体阳性患者中评估疗效。费城染色体阴性/BCR-ABL1 阳性状态的患者以及费城染色体状态未知或非典型 BCR-ABL1 转录类型的患者被排除在该人群之外。博舒替尼组 12 个月的主要分子反应(MMR)率显著高于伊马替尼:分别为 47.2%和 36.9%; $P = 0.02$ ,12 个月的完全细胞遗传学反应(CCyR)率也显著提高:分别为 77.2%和 66.4%; $P = 0.0075$ 。接受博舒替尼治疗的 4 名患者(1.6%)和接受伊马替尼治疗的 6 名患者(2.5%)经历了疾病进展到加速期/急变期。在接受治疗的患者中,22.0%的接受博舒替尼的患者和 26.8%的接受伊马替尼的患者停止治疗,最常见的停药原因是药物相关毒性(分别为 12.7%和 8.7%)。而 $\geq 3$  级腹泻(分别为 7.8%和 0.8%)和升高的 ALT (分别为 19.0%和 1.5%)以及 AST (分别为 9.7%和 1.9%)水平在博舒替尼组中更为常见。心脏和血管毒性不常见。与接受伊马替尼的患者相比,接受博舒替尼的患者达到 MMR 和 CCyR 的比率更高,并且反应更快。与已知的安全性一致,胃肠道事件和转氨酶升高更常见于博舒替尼。结果表明,博舒替尼可能是慢性期 CML 的有效一线治疗药物。

在 Cortes 等人[13]的数据中,接受博舒替尼治疗的患者中有 56.3%出现 3 级或更高级别的 TEAEs,最常见的是(发生率为 10%)是 ALT 升高(19.0%)和血小板减少症(13.8%)。接受伊马替尼治疗的患者中有 42.6%出现 3 级或更高级别的 TEAEs,最常见的是中性粒细胞减少症(12.1%)。与伊马替尼相比[13],博舒替尼因 AE 导致的剂量中断和减少更常见,接受博舒替尼治疗的 56.3%的患者以及接受伊马替尼治疗的

35.8%的患者出现一次或多次剂量中断。与伊马替尼相比，博舒替尼的首次剂量中断的中位时间较短(36周 ± 57天)，剂量延迟的中位持续时间较长(分别为23周 ± 15天)。同样，34.7%接受博舒替尼的患者出现一次或多次剂量减少(首次剂量减少的中位时间为65天)，而接受伊马替尼的患者17.4%出现一次或多次剂量减少(首次剂量减少的中位时间为84天)。在博舒替尼组，14.2%的患者因AE而停止治疗，相比之下，伊马替尼组为10.6%。导致博舒替尼停药的最常见AE是ALT升高(4.9%)和AST升高(2.2%)。导致伊马替尼停药的最常见AE是血小板减少症(1.5%)和肌痛(1.1%)。博舒替尼组常见腹泻(70.1%)，但通常严重程度较低。接受博舒替尼治疗的21名患者(7.8%)出现3级事件(无4级事件)，并且只有2名接受博舒替尼的患者(0.7%)和2名接受伊马替尼的患者(0.8%)因腹泻而停药。接受博舒替尼治疗的患者中有39.9%出现肝功能不良事件，接受伊马替尼治疗的患者中有13.6%出现肝功能不良事件；分别有24.3%和4.2%的患者出现3级或以上事件。研究期间没有肝毒性相关的死亡病例，也没有患者被认为具有致命性药物性肝损伤的高风险。接受博舒替尼治疗的患者中有5.2%发生心脏事件，接受伊马替尼治疗的患者中有5.3%发生心脏事件(数据补充)，最常见的是QT间期延长(分别为1.5%和3.0%)。研究者认为与药物相关的3级或以上心脏事件在接受博舒替尼的患者中发生率为0.7%(心包积液和室上性心动过速各1例)，在接受伊马替尼的患者中发生率为1% (0.4%) (心电图QT间期延长)。接受博舒替尼治疗的患者中有1.9%报告了胸腔积液事件，接受伊马替尼治疗的患者中有1.5%报告了胸腔积液事件，均为3级或以上。接受博舒替尼治疗的患者中有1.5%发生外周血管事件，接受伊马替尼治疗的患者中有1.1%发生外周血管事件。一名接受伊马替尼治疗的患者出现了脑血管事件(脑血管意外导致死亡)。接受博舒替尼治疗的患者中有3.0%发生心血管事件，接受伊马替尼治疗的患者中有0.4%发生心血管事件。Cortes等人认为：每天一次服用博舒替尼400 mg比伊马替尼更有益，细胞遗传学和分子学反应率更高，并且获得这些反应的时间更早。博舒替尼大多数不良反应为低度、可控制且随时间推移而改善。这些结果表明，博舒替尼可以成为先前未经治疗的慢性粒细胞白血病患者的一个重要选择。

### 3. 博舒替尼治疗儿童

CML是一种罕见的儿童骨髓增生性疾病，占15岁以下所有白血病的2%至3%，在4岁以下的儿童中更为罕见[14]。Inoue A [15]等人报告了1例由于对伊马替尼和达沙替尼的反应不足，转而接受博舒替尼治疗的4岁男性CML患者。患者在开始接受180 mg/天(290 mg/m<sup>2</sup>/天)的博舒替尼治疗后，立即获得了完全的细胞遗传学缓解。但关于儿童CML患者使用博舒替尼的疗效、剂量、安全性等还需大量数据证实。

### 4. 博舒替尼在妊娠患者中使用

临床前研究表明博舒替尼具有生殖毒性，但对其在人类受孕或妊娠期间的影响知之甚少。Cortes等人[16]报道了16例使用博舒替尼治疗CML的患者的妊娠结局，6例正常分娩，4例患者流产，6例结果未知。在6个正常分娩的婴儿中，母亲停用博舒替尼(孕5周时停药：n = 2；未指明停药时间：n = 3)；婴儿出生时健康，均为自然分娩。3次人工流产：2次是患者选择的，1次是部分葡萄胎妊娠，需要扩张和刮宫。1例自然流产，患者在接受博舒替尼500 mg 每日一次治疗CML时疑似异位妊娠，但医务人员认为异位妊娠与博舒替尼无关。17例男性患者在受孕时均接受博舒替尼治疗，9例正常分娩，5例流产，3例结果不明；其中有4次人工流产：1次是选择性的，原因是意外怀孕，2次原因不明，最后一次据报道是胎儿没有正常发育，发现后终止妊娠(未确认有先天性异常，且无进一步信息)；报告了1例自然流产，医务人员认为该病例与博舒替尼无关，胎儿活检显示基底蜕膜炎伴有坏死病灶和出血。

当前研究中观察到的博舒替尼对妊娠的影响与其他TKI报告的影响相似，患有CML的女性患者在

妊娠期间不应接触 TKI, 但没有证据表明 TKI 对接受治疗的 CML 男性患者的女性伴侣的受孕和分娩有不良影响[17] [18] [19] [20]。

## 5. 结论

越来越多的证据表明, 与标准剂量伊马替尼相比, 第二代 TKI 在用作 CML 患者的一线或二线治疗时提供了更好的反应。博舒替尼作为 CML 患者的一线、二线或后续治疗具有肯定的疗效, 其结果通常可与伊马替尼在一线治疗以及达沙替尼和尼罗替尼作为二线治疗的结果相媲美。由于其明显不同且可控的毒性特征, 博舒替尼是伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼的可能替代品, 博舒替尼可能为这些患者提供有效的治疗选择。博舒替尼对于已经接受一种或多种其他酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗失败的患者是一种有价值的替代药物。博舒替尼在费城染色体阳性白血病所有阶段是一种安全有效的 TKI。在没有 T315I 或 V229L 突变或药物过敏的情况下, 使用博舒替尼没有绝对的禁忌症。博舒替尼具有独特的毒性特征, 如果早期识别和管理, 可能会改善依从性和生活质量。

## 参考文献

- [1] Brummendorf, T.H., Cortes, J.E., de Souza, C.A., *et al.* (2015) Bosutinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukaemia: Results from the 24-Month Follow-Up of the BELA Trial. *British Journal of Haematology*, **168**, 69-81. <https://doi.org/10.1111/bjh.13108>
- [2] Cortes, J.E., Gambacorti-Passerini, C., Kim, D., *et al.* (2017) Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **17**, 684-695.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.001>
- [3] Uzunova, K.H., Filipova, E.P. and Vekov, T.Y. (2018) Bosutinib: Valuable Therapeutic Option for the Bulgarian Market. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **14**, 909-915. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_604\\_16](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_604_16)
- [4] Isfort, S. and Brummendorf, T.H. (2018) Bosutinib in Chronic Myeloid Leukemia: Patient Selection and Perspectives. *Journal of Blood Medicine*, **9**, 43-50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S129821>
- [5] Abbas, R., Leister, C. and Sonnichsen, D. (2013) A Clinical Study to Examine the Potential Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Bosutinib When Administered Concomitantly to Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation*, **33**, 589-595. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0103-z>
- [6] Gambacorti-Passerini, C., Brummendorf, T.H., Kim, D.W., *et al.* (2014) Bosutinib Efficacy and Safety in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia after Imatinib Resistance or Intolerance: Minimum 24-Month Follow-Up. *American Journal of Hematology*, **89**, 732-742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>
- [7] Gover-Proaktor, A., Granot, G., Pasmanik-Chor, M., *et al.* (2019) Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, and Ponatinib Differentially Affect the Vascular Molecular Pathways and Functionality of Human Endothelial Cells. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 189-199. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1466294>
- [8] Khoury, H.J., Cortes, J., Kantarjian, H.M., *et al.* (2012) Bosutinib Is Active in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia after Imatinib and Dasatinib and/or Nilotinib Therapy Failure. *Blood*, **119**, 3403-3412. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120>
- [9] Cortes, J.E., Kantarjian, H., Shah, N.P., *et al.* (2012) Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 2075-2088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>
- [10] Puttini, M., Coluccia, A.M., Boschelli, F., *et al.* (2006) *In Vitro* and *in Vivo* Activity of SKI-606, a Novel Src-Abl Inhibitor, against Imatinib-Resistant Bcr-Abl+ Neoplastic Cells. *Cancer Research*, **66**, 11314-11322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1199>
- [11] Remsing Rix, L.L., Rix, U., Colinge, J., *et al.* (2009) Global Target Profile of the Kinase Inhibitor Bosutinib in Primary Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Leukemia*, **23**, 477-485. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.334>
- [12] Cortes, J.E., Kantarjian, H.M., Brummendorf, T.H., *et al.* (2011) Safety and Efficacy of Bosutinib (SKI-606) in Chronic Phase Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia Patients with Resistance or Intolerance to Imatinib. *Blood*, **118**, 4567-4576. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-355594>
- [13] Cortes, J.E., Gambacorti-Passerini, C., Deininger, M.W., *et al.* (2018) Bosutinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results from the Randomized BFORE Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 231-237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>
- [14] Athale, U., Hijiya, N., Patterson, B.C., *et al.* (2019) Management of Chronic Myeloid Leukemia in Children and Ado-

- lescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27827. <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>
- [15] Inoue, A., Imamura, C.K., Shimada, H., *et al.* (2020) Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Bosutinib in a Pediatric Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **25**, 742-745. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.8.742>
- [16] Cortes, J.E., Gambacorti-Passerini, C., Deininger, M., *et al.* (2020) Pregnancy Outcomes in Patients Treated with Bosutinib. *International Journal of Hematologic Oncology*, **9**, IJH26. <https://doi.org/10.2217/ijh-2020-0004>
- [17] Chelysheva, E. and Turkina, A. (2019) Risks and Challenges of CML Management during Pregnancy: Looking for a Balanced Decision. *European Journal of Haematology*, **102**, 378-379. <https://doi.org/10.1111/ejh.13215>
- [18] Abruzzese, E., de Fabritiis, P., Trawinska, M.M., *et al.* (2019) Back to the Future: Treatment-Free Remission and Pregnancy in Chronic Myeloid Leukemia. *European Journal of Haematology*, **102**, 197-199. <https://doi.org/10.1111/ejh.13192>
- [19] Cortes, J.E., Abruzzese, E., Chelysheva, E., *et al.* (2015) The Impact of Dasatinib on Pregnancy Outcomes. *American Journal of Hematology*, **90**, 1111-1115. <https://doi.org/10.1002/ajh.24186>
- [20] Chelysheva, E., Turkina, A., Polushkina, E., *et al.* (2018) Placental Transfer of Tyrosine Kinase Inhibitors Used for Chronic Myeloid Leukemia Treatment. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 733-738. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1347929>