

Observation of Imatinib and Nilotinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Yuyao Wang, Jie Yang, Jie Li, Ruicang Wang, Jun Yuan, Yan Li, Xiaoxia Zhang, Hongling Hao*

Department of Hematology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei
Email: *h0707@163.com

Received: Mar. 17th, 2019; accepted: Apr. 2nd, 2019; published: Apr. 9th, 2019

Abstract

Objective: To investigate the difference of efficacy between imatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia. **Methods:** A total of 120 patients treated with TKIs were enrolled in this study. The mRNA expression levels of BCR-ABL fusion gene in blood were detected in different times. The clinical data and follow-up results were analysed retrospectively to evaluate the therapeutic effect. **Results:** Evaluation of efficacy: The rates of major molecular response (MMR) at 3 months in four groups were 7.3%, 0%, 27.6% and 4.8%. The rates of MMR at 6 months in four groups were 21.8%, 6.7%, 48.3% and 19.0%. MMR rates at 12 months in four groups were 29.6%, 6.7%, 85.7% and 42.8%. MMR rates at 18 months in four groups were 38.8%, 7.1%, 78.9%, 42.8%. MMR rates at 24 months in four groups were 44.9%, 14.3%, 89.5% and 42.8%. **Conclusion:** The efficacy of imatinib in the treatment of newly diagnosed CML patients was better than that of patients who were diagnosed for more than 6 months. Nilotinib induced strikingly higher and faster major molecular response, with a statistically significant difference compared with imatinib. Nilotinib was confirmed to be effective for patients with imatinib-resistant or intolerant.

Keywords

Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Imatinib, Nilotinib, Efficacy

伊马替尼和尼洛替尼治疗慢性粒细胞白血病的疗效比较研究

王宇瑶, 杨洁, 李杰, 王瑞仓, 袁军, 李燕, 张晓霞, 郝洪岭*

河北省人民医院血液科, 河北 石家庄
Email: *h0707@163.com

*通讯作者。

文章引用: 王宇瑶, 杨洁, 李杰, 王瑞仓, 袁军, 李燕, 张晓霞, 郝洪岭. 伊马替尼和尼洛替尼治疗慢性粒细胞白血病的疗效比较研究[J]. 世界肿瘤研究, 2019, 9(2): 69-74. DOI: 10.12677/wjcr.2019.92010

摘要

目的: 探讨选择不同TKIs药物治疗慢性粒细胞白血病的疗效。方法: 选取接受一代TKIs-伊马替尼(IM)或二代TKIs-尼洛替尼(NI)治疗的CML患者, 检测不同时间节点外周血的BCR-ABL融合基因mRNA表达水平, 评价治疗效果。结果: 有效性评估: 以MMR (BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1%)作为评估患者预后的指标, A、B、C、D组3个月的MMR率分别为7.3%、0%、27.6%、4.8%; 6个月的MMR率分别为21.8%、6.7%、48.3%、19.0%; 12个月MMR率29.6%、6.7%、85.7%、42.8%; 18个月MMR率分别为38.8%、7.1%、78.9%、42.8%; 24个月MMR率分别为44.9%、14.3%、89.5%、42.8%。结论: 伊马替尼治疗新诊断CML患者的疗效优于非初治患者。与伊马替尼相比, 尼洛替尼能使患者达到更早更深的分子缓解。尼洛替尼对于伊马替尼耐药或不耐受患者有较好的疗效。

关键词

慢性粒细胞白血病, 酪氨酸激酶抑制剂, 伊马替尼, 尼洛替尼, 疗效

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)是一种发生在多能造血干细胞上的恶性骨髓增殖性肿瘤。患者出现特征性的染色体易位 t(9; 22) (q34; q11) (即 Ph 染色体), 形成 BCR-ABL 融合基因, 表达异常 BCR-ABL 蛋白, 持续激活酪氨酸激酶, 最终导致 CML 发生。分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)能靶向作用于具有异常酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性的 BCR-ABL 蛋白, 可以极大地改善治疗效果, 延长生存, 已成为 CML 患者的标准治疗。第一代 TKIs-伊马替尼(Imatinib, IM)作为一线药物在治疗 CML 上取得了巨大的成功, 但是临床治疗显示, 15%~20%的 CML-CP 患者对伊马替尼耐药或不耐受。第二代 TKIs-尼洛替尼(Nilotinib, NI)是一种新型高亲和力的以氨基嘧啶为基础的 ATP 竞争性抑制剂, 其结构与伊马替尼相似。国外相关研究报道表明, 第二代 TKI 较第一代 TKI 能够更快地达到分子学缓解(MR) [1]。本研究拟通过监测应用不同 TKIs 药物治疗的 CML 患者 BCR-ABL 融合基因水平的变化, 探讨两种不同 TKIs 治疗的有效性, 为临床用药选择提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象及分组

自 2014 年 1 月至 2015 年 10 月期间河北省人民医院血液科收治的接受 TKIs 治疗的 CML 患者共 120 例, 其中接受伊马替尼治疗的患者共 70 例, 分为 A 组(初治组, 确诊 6 个月内接受 IM 治疗) 55 例和 B 组(非初治组, 既往接受羟基脲或干扰素治疗, 确诊 6 个月以上) 15 例。接受尼洛替尼治疗的患者共 50 例, 分为 C 组(一线 NI 治疗) 29 例, D 组(IM 治疗失败, 二线 NI 治疗) 21 例。所有患者根据 sokal 评分进行危险度分层, 诊断和分期标准符合文献[2]。各组患者临床资料见表 1。

本研究通过医院伦理委员会批准。

2.2. 研究方法

A 组、B 组共 70 例患者接受伊马替尼(Imatinib, 瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG, 商品名格列卫)治疗, IM 400 mg qd, 于进餐时服药。C 组、D 组共 50 例患者接受尼洛替尼(Nilotinib, 瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG, 商品名达希纳)治疗, NI 300~400 mg bid, 服药间隔约 12 h, 两餐间服药。治疗过程中密切监测血象, 若出现严重血液学不良反应, 需酌情予以药物减量或暂停用药, 并积极采取对症处理措施。

2.3. 有效性评估

每 3 个月进行一次外周血定量聚合酶链反应(QT-PCR)检测 BCR-ABL 转录本水平(国际标准化), 直至获得稳定的主要分子学反应(MMR)后可 3-6 个月一次。评估指标包括 3 个月达到疗效满意(BCR-ABL^{IS} ≤ 10%)的患者比率、6 个月达到疗效满意(BCR-ABL^{IS} ≤ 1%)的患者比率以及主要分子学反应(MMR, BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1%)、无进展生存(PFS)和总生存(OS)。治疗反应评价标准参照《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件完成所有统计学分析。

3. 结果

以 MMR(BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1%)作为评估患者预后的重要指标, A、B、C、D 组 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月达到 MMR 的百分率见表 2。A 组内低危患者和中/高危患者各时间节点达到 MMR 的百分率见表 3, C 组内低危患者和中/高危患者各时间节点达到 MMR 的百分率见表 4。

伊马替尼治疗新诊断 CML 患者和尼洛替尼一线治疗 CML 患者的疗效比较: A、C 组 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月 MMR 率比较, $P_1 = 0.011$, $P_2 = 0.007$, $P_3 = 0.007$, $P_4 = 0.003$, $P_5 = 0.001$, 差异均具有统计学意义。

伊马替尼治疗新诊断 CML 患者与非初治患者的疗效比较: A、B 组 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月 MMR 率比较, $P_1 = 0.282$, $P_2 = 0.181$, $P_3 = 0.068$, 差异均无统计学意义, $P_4 = 0.025$, $P_5 = 0.038$, 差异具有统计学意义。

尼洛替尼对于一线治疗患者和伊马替尼耐药或不耐受患者的疗效比较: C、D 组 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月 MMR 率比较, $P_1 = 0.038$, $P_2 = 0.034$, $P_3 = 0.002$, $P_4 = 0.033$, $P_5 = 0.004$, 差异均具有统计学意义。

对不同危险度分层的一线 TKIs 治疗患者进行疗效比较, A 组内低危患者和中/高危患者 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月 MMR 率比较, 差异均具有统计学意义。C 组内低危患者和中/高危患者 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月 MMR 率比较, 差异均无统计学意义。

截止到随访结束, IM 治疗组和 NI 治疗组 2 年 OS 率分别为 98.6%、100% (差异无统计学意义), 2 年 PFS 率分别为 95.7%、94% (差异无统计学意义)。

在 TKIs 治疗失败或发生疾病进展的患者中有 8 例患者进行了 BCR-ABL 激酶区突变检测, 共 5 例患者检测到突变, IM 治疗组 4 例, 其中 A 组高危患者 1 例发生 F317L 突变, B 组 2 例低危患者发生 M244V 突变, 1 例中危患者发生 M531T 突变; NI 治疗组 1 例, 为 D 组中危患者发生 M315T 突变。其中 M531T 突变患者更换尼洛替尼继续治疗, M315T 患者更换达沙替尼继续治疗。

Table 1. Baseline characteristics of the patients**表 1.** 入组患者基线特征

Characteristics	Group A (n = 55)	Group B (n = 15)	Group C (n = 29)	Group D (n = 21)
Median age (range) (yr)	48 (9~79)	42 (24~74)	43 (18~71)	54 (16~74)
Sex [no. (%)]				
M	39 (71)	7 (47)	15 (52)	14 (67)
F	16 (29)	8 (53)	14 (48)	7 (33)
Sokal risk group [no. (%)]				
Low	18 (33)	7 (47)	4 (14)	6 (29)
Intermediate/High	37 (67)	8 (53)	25 (86)	15 (71)
Median follow-up time (range) (mon)	22.6 (6~24)	23.2 (12~24)	19.7 (12~24)	20 (6~24)

Table 2. MMR rates in 4 groups at different time points**表 2.** A、B、C、D 组各时间节点 MMR 率

Time	3 mon	6 mon	12 mon	18 mon	24 mon
Group A	7.3% (4/55)	21.8% (12/55)	29.6% (16/54)	38.8% (19/49)	44.9% (22/49)
Group B	0% (0/15)	6.7% (1/15)	6.7% (1/15)	7.1% (1/14)	14.3% (2/14)
Group C	27.6% (8/29)	48.3% (14/29)	85.7% (24/28)	78.9% (15/19)	89.5% (17/19)
Group D	4.8% (1/21)	19.0% (4/21)	42.8% (9/21)	42.8% (6/14)	42.8% (6/14)

Table 3. MMR rates in Group A at different time points among patients with different Sokal risk**表 3.** A 组不同危险度患者各时间节点 MMR 率

Time	6 mon	12 mon	18 mon	24 mon
Low risk	38.9% (7/18)	50% (9/18)	62.5% (10/16)	75% (12/16)
Intermediate/High risk	13.5% (5/37)	19.4% (7/36)	27.3% (9/33)	30.3% (10/33)
<i>P</i>	0.033	0.02	0.018	0.003

Table 4. MMR rates in Group C at different time points among patients with different Sokal risk**表 4.** C 组不同危险度患者各时间节点 MMR 率

Time	6 mon	12 mon	18 mon	24 mon
Low risk	75% (3/4)	100% (4/4)	100% (4/4)	100% (4/4)
Intermediate/High risk	44% (11/25)	83.3% (20/25)	73.3% (11/15)	86.7% (13/15)
<i>P</i>	0.249	0.378	0.245	0.44

4. 讨论

第一代 TKIs 伊马替尼具有良好的疗效和安全性, 已取代造血干细胞移植成为 CML 的标准治疗方案。但随着 IM 广泛应用, 其耐药性日渐凸显。IM 的耐药机制分为 BCR-ABL 基因依赖耐药和非依赖耐药[3] [4], 依赖耐药机制中 ABL 激酶区突变占 50%~80% [5]。第二代 TKIs 尼洛替尼能降低 IM 耐药的突变细胞的增殖, 使大部分 IM 耐药患者受益。

Larsond 等[6]研究认为, 无论初治或接受过其他治疗的 CML 患者, IM 疗效均比较理想。本研究中,

IM 治疗组 3 个月和 6 个月达到疗效满意的患者率为 38.6%、40%，表明 IM 对 CML 患者有一定的早期反应率。以 MMR 作为预后评估指标，本研究中 IM 治疗组 12 个月、24 个月的 MMR 率分别为 24.6%、38.1%，其中 A 组 MMR 率达 29.6%、44.9%，可见 IM 治疗 CML 疗效明显。A 组各节点 MMR 率均高于 B 组，且 18 个月、24 个月 MMR 率比较差异有统计学意义，表明 IM 对于新诊断 CML 患者的疗效优于非初治患者，尤其对于 CML 患者长期预后差异明显。通常认为，CML 确诊 6 个月之内尽早选择 TKIs 治疗可达到更高的缓解率和更好的总生存[7]。

目前的临床治疗显示，有 15%~20% 的 CML-CP 患者对 IM 耐药或不耐受。第二代 TKIs-尼洛替尼是一种新型苯胺嘧啶衍生物，与伊马替尼相比，尼洛替尼具有更好的亲脂性和溶解性，对野生型 BCR-ABL 非活化构象的亲合力可提高 30 倍[8] [9]。MDACC 和 GIMEMA 两项 II 期临床研究证明[10] [11]，NI 一线治疗初诊 CML 患者具有显著疗效，治疗 3 个月时 MMR 率可达 52%，提示 NI 起效快速。本研究中，C 组 3 个月、6 个月时治疗达标率及 MMR 率均高于 A 组，表明 NI 一线治疗 CML 较 IM 有更早的分子学反应。A 组与 C 组在 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月的 MMR 率相比差异显著，这与既往报道的两项第二代 TKIs 与 IM 疗效的临床试验[12] [13]结果一致，提示 NI 较 IM 能更强效抑制 BCR-ABL，得到更早更深的分子学缓解。

研究显示，IM 治疗失败后更换二代 TKIs，许多 CML 患者仍可获得长期生存[14] [15]。本研究中 D 组有 4 例 IM 不耐受患者，更换 NI 后均获得 MMR。其余 17 例 IM 治疗失败的患者更换 NI 治疗，截止到随访结束，12 例患者疗效满意，其中有 6 例患者已获得 MMR。D 组 12 个月、24 个月的 MMR 率均为 42.8%。这与一项包含 321 例 IM 治疗失败 CML 患者的临床研究结果相似[16]，提示对于 IM 耐药或不耐受患者，更换第二代 TKIs-NI 仍可获得良好的疗效。但由于本研究中 D 组部分病例随访时间不满 24 个月，其远期疗效尚有待考证。另外，本研究结果显示，与一线 NI 治疗组 C 组相比，D 组在 3 个月、6 个月的达标率及各时间节点的 MMR 率均显著偏低，由此可见，一线 NI 治疗 CML 的疗效优于 IM 更换 NI 二线治疗。

D 组中有 1 例患者于 NI 治疗 3~12 个月时均达标，至 24 个月时治疗失败，疾病进展至加速期，检测到 BCR-ABL 激酶区发生 M315T 突变，更换相对敏感的达沙替尼治疗，继续随访 3 个月后 BCR-ABLIS 定量从 16.34%降为 8.5%。因此，考虑该例患者疾病进展系因 M315T 突变所致[17]。

NI 对许多 ABL 激酶区突变敏感[18]。本研究中，IM 治疗组有 4 例治疗失败患者检测出 ABL 激酶区突变，其中 1 例 M244V 突变和 1 例 M531T 突变患者更换尼洛替尼继续治疗，12 个月均已达到 BCR-ABLIS $\leq 1\%$ 。因此对于 IM 治疗未达到满意疗效的患者，应尽早行 BCR-ABL 激酶区突变检测，根据检测结果决定是否更换第二代 TKIs 治疗。

本研究发现，A 组病例中，低危患者和中/高危患者 6~24 个月的 MMR 率比较差异均有统计学意义，低危患者达到疗效满意的比例总体高于中/高危患者，表明 IM 对低危患者疗效更为理想。NI 治疗组中，低危组和中/高危组在 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月的 MMR 率比较无明显差异，提示一线 NI 治疗对中/高危患者也可达到理想疗效。因此推荐对于中/高危 CML 患者首选 NI 治疗。

截止到随访结束，IM 组和 NI 组 2 年总生存率(OS)和无进展生存率(PFS)比较无统计学差异，提示 NI 虽可提高 MMR 率，但未观察到生存优势。然而，本研究随访时间尚短，需要更大样本、更长时间(5 年、10 年)的随访观察。

参考文献

- [1] Rosti, G., Castagnetti, F., Gugliotta, G., *et al.* (2010) Excellent Outcomes at 3 Years with Nilotinib 800 mg Daily in Early Chronic Phase, Philadelphia Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results of a Phase 2 Gimema CML WP Clinical Trial.

- Blood*, **116**, 8359.
- [2] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学技术出版社, 1998: 1829.
- [3] Ding, K., Su, Y., Pang, L., *et al.* (2009) Inhibition of Apoptosis by Downregulation of hBex1, a Novel Mechanism, Contributes to the Chemoresistance of BCR/ABL+ Leukemic Cells. *Carcinogenesis*, **30**, 35-42. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn251>
- [4] McCormack, P.L. and Keam, S.J. (2011) Dasatinib: A Review of Its Use in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drugs*, **71**, 1771-1795. <https://doi.org/10.2165/11207580-000000000-00000>
- [5] Santos, F.P., Kantarjian, H., Quintas-Cardama, A., *et al.* (2011) Evolution of Therapies for Chronic Myelogenous Leukemia. *The Cancer Journal*, **17**, 465-476. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31823dec8d>
- [6] Larson, R.A., Druker, B.J., Guilhot, F., *et al.* (2008) Imatinib Pharmacokinetics and Its Correlation with Response and Safety in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Subanalysis of the IRIS Study. *Blood*, **111**, 4022-4028. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116475>
- [7] 李向龙, 朱焕玲, 刘红英, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的临床疗效分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(4): 647-651.
- [8] Weisberg, E., Manley, P.W., Breitenstein, W., *et al.* (2005) Characterization of AMN107, a Selective Inhibitor of Native and Mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*, **7**, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.007>
- [9] O'Hare, T., Walters, D.K., Stoffregen, E.P., *et al.* (2005) *In Vitro* Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Research*, **65**, 4500-4505. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0259>
- [10] Rosti, G., Palandri, F., Castagnetti, F., *et al.* (2009) Nilotinib for the Frontline Treatment of Ph(+) Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, **114**, 4933. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-232595>
- [11] Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H.M., Rajyalakshmi, L., *et al.* (2011) Efficacy of Frontline Nilotinib Therapy in Patients(pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome(Ph)-positive Chronic Myeloid Leukemia in Early Chronic Phase (CML-CP). *Blood*, **118**, 454.
- [12] Larson, R.A., Hochhaus, A., Hughes, T.P., *et al.* (2012) Nilotinib vs. Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: ENESTnd 3-Year Follow-Up. *Leukemia*, **26**, 2197-2203. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.134>
- [13] Bansal, S. (2014) Is Imatinib Still the Best Choice as First-Line Oral TKI. *South Asian Journal of Cancer*, **3**, 83-86. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.126553>
- [14] Schindler, T., Bornmann, W., Pellicena, P., *et al.* (2000) Structural Mechanism for STI-571 Inhibition of Abelson Tyrosine Kinase. *Science*, **289**, 1938-1942. <https://doi.org/10.1126/science.289.5486.1938>
- [15] Shah, N.P., Nicoll, J.M., Nagar, B., *et al.* (2002) Multiple BCR-ABL Kinase Domain Mutations Confer Polyclonal Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib (STI571) in Chronic Phase and Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Cell*, **2**, 117-125. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00096-X)
- [16] Golemovic, M., Verstovsek, S., Giles, F., *et al.* (2005) AMN107, a Novel Aminopyrimidine Inhibitor of Bcr-Abl, Has *In Vitro* Activity against Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **11**, 4941-4947. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2601>
- [17] O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., *et al.* (2009) AP24534, a pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, **16**, 401-412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
- [18] Kantarjian, H.M., Giles, F.J., Kapil, N., *et al.* (2011) Nilotinib Is Effective in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after Imatinib Resistance or Intolerance: 24-Month Follow-Up Results. *Blood*, **117**, 1141-1145.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2164-9049，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：wjcr@hanspub.org