

# 《美国国立综合癌症网络(NCCN)CML 临床实践指南》解读

作者：哈尔滨血液病肿瘤研究所 邱林 马军

## 导语

慢性髓系白血病(CML)是常见的血液系统肿瘤,约占白血病的 15%。CML 可在所有年龄群发病,以老年人居多。2010 年美国新诊断的 CML 患者数为 4870 例,死亡患者数为 440 例。根据国际癌症研究中心(IARC)公布的数据,2008 年我国新诊断的白血病患者数为 70826 例,其中 CML 患者数为 1 万例左右。费城(Ph)染色体[t(9;22) (q34;q11)]和 BCR-ABL 融合基因是 CML 发生的分子基础。下面解读《美国国立综合癌症网络(NCCN)CML 临床实践指南》(以下简称《指南》,2012 版)的重要内容。

## 正文

每年的 NCCN 指南都汇聚了最新的循证医学进展。2012 年关于 CML 的 NCCN 指南的主要更新内容是如何应用第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI,如尼洛替尼和达沙替尼)一线治疗慢性期(CP)、急变期(BP)和加速期(AP)CML 患者。

对于 BCR-ABL 阳性的初诊 CP-CML,新版指南继续推荐了 2011 版《指南》的建议:可选择伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼三种 TKI,或造血干细胞移植(HSCT)和临床试验。

从 2011 年开始,《指南》将第二代 TKI 尼洛替尼和达沙替尼与伊马替尼一起作为 CML 的一线治疗方案。美国 M.D.安德森癌症中心的医学博士及 NCCN 的 CML 委员会主席奥布莱恩(O'Brien)教授,在第 16 届 NCCN 年度会议上接受《医景医学新闻》采访时说:“现在医生能够在开始治疗 CML 时对药物进行选择,这是一件非常鼓舞人心的事情。”

从传统意义上讲,患上 CML 意味着“必死无疑”。干扰素是一种治疗选择,效果也确实很好,但其毒性大,多数患者无法耐受其发挥疗效时的剂量。此外,也可以选择 HSCT,但是患者 10 年生存率仅为 10%左右。而伊马替尼的诞生及其临床应用大大改善了初诊 CP-CML 患者的临床疗效,伊马替尼已经完全改变了 CML 的自然病程,成为 CP-CML 患者的主要治疗手段。IRIS 研究是 NCCN 将 TKI 制剂纳入治疗推荐的重要循证依据,充分证明了第一代 TKI 伊马替尼(400 mg/d)治疗 CP-CML 患者的疗效。现在,使用伊马替尼作为一线治疗药物,CML 患者的 10 年生存率达 85%~90%,这是在任何其他类型白血病的治疗上所不能看到的结果。

## 当伊马替尼疗效不理想或耐药时

在临床实践中，尽管标准剂量(400 mg/d)伊马替尼显示出明显优于化疗的疗效，但也存在部分疗效不理想或耐药的患者，对该类患者如何选择适合的治疗？

曾有研究探讨了加大伊马替尼剂量至 600~800 mg/d 的疗效。结果显示，这仅对部分患者有效，且加大剂量也带来不良事件的增加。因此 NCCN 一直不推荐将大剂量伊马替尼作为初诊 CP-CML 患者的一线治疗，而第二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼的出现彻底解决了这些问题。

### 达沙替尼

达沙替尼与伊马替尼相似，是一种有效、可口服的 ABL 激酶抑制剂，但其可连接到 ABL 激酶结构域的活性和非活性构象中。在体外，达沙替尼对 BCR-ABL 蛋白的抑制能力是伊马替尼的 300~1000 倍，可抑制包括 BCR-ABL、SRC 家族在内的多种致癌酪氨酸激酶，几乎对所有伊马替尼耐药的 BCR-ABL 突变均有抑制作用。

在 4 项单臂 II 期( START-C、START-A、START-B 和 START-L)临床试验中，应用达沙替尼(70 mg bid)治疗各期伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者，均取得了良好效果，其中 CP-CML 患者的 2 年总生存(OS)率和 2 年无进展生存(PFS)率分别为 80%和 94%。2006 年 6 月，美国 FDA 根据上述临床试验结果批准了达沙替尼(70 mg bid)用于治疗伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者。

### 尼洛替尼

尼洛替尼是一种新型口服高选择性 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂，对酪氨酸激酶的抑制作用较伊马替尼提高了 30 倍，但对 SRC 等其他激酶无明显抑制作用。临床试验结果表明，尼洛替尼对于伊马替尼耐药或不耐受的 CP-CML 和 AP-CML 患者具有很好的疗效和安全性，患者的 2 年 OS 率分别是 87%和 67%。2007 年 10 月，FDA 批准尼洛替尼(400 mg bid)治疗伊马替尼耐药或不耐受的 Ph 阳性成人 CP-CML 和 AP-CML 患者。

### 更多证据

从 2007 年到 2010 年，尼洛替尼和达沙替尼被推荐用于治疗伊马替尼治疗失败或因药物毒性不能应用伊马替尼治疗的患者。而随着两项随机临床试验结果在《新英格兰医学杂志》上的发表，尼洛替尼和达沙替尼对初诊 CP-CML 的疗效得到证实，这些药物作为一线治疗方案也就顺理成章了。

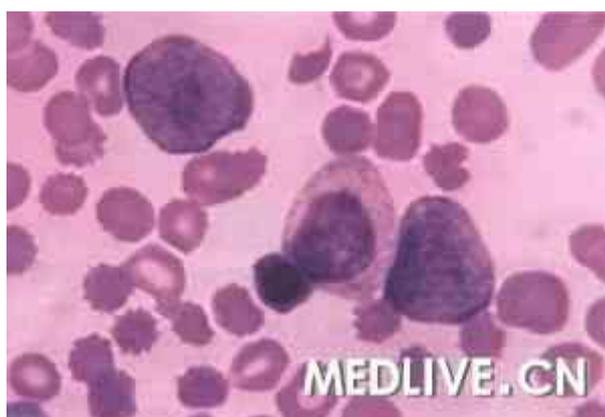


图 CML 细胞镜下观，可见骨髓中异常干细胞及取代正常血细胞的不成熟白细胞的增殖

发表在《新英格兰医学杂志》上的这两项国际多中心随机临床试验分别比较了两种第二代 TKI 与伊马替尼对 CP-CML 患者的疗效。

DASISION 研究 (CA180-056) 比较了达沙替尼(100 mg qd)和标准剂量伊马替尼作为一线治疗药物的疗效。研究纳入了 519 例新诊断的 CP-CML 患者,中位随访时间为 5 年。而 ENESTnd 研究则纳入了 846 例新诊断的 CP-CML 患者,对比了不同剂量尼洛替尼(300 mg bid 或 400 mg bid)与标准剂量伊马替尼作为一线治疗的疗效。

DASISION 研究显示,达沙替尼组对 CP-CML 患者的疗效显著优于伊马替尼组,两组在 12 个月时的主要分子学缓解(MMR)率分别为 46%和 28%,完全细胞遗传学缓解(CCyR)率分别为 83%和 72%。

ENESTnd 研究显示,尼洛替尼 300 mg、400 mg 剂量组和伊马替尼组的 MMR 率在第 12 个月时分别为 44%、43%和 22%,在第 24 个月时分别为 62%、59%和 37%;CCyR 率在第 12 个月时分别为 80%、78%和 65%,在第 24 个月时分别为 87%、85%和 77%。可见,尼洛替尼的疗效均显著优于伊马替尼。

综上,两种第二代 TKI 均将 12 个月 MMR 率提高了近 1 倍,将 CCyR 率提高 10%左右,显示出了令人满意的疗效。

此外,DASISION 研究显示,达沙替尼组和伊马替尼组分别有 5 例(1.9%)和 9 例(3.5%)患者进入加速期/急变期(AP/BP),无显著差异。研究还发现,研究期间无 1 例获得 MMR 的患者进展为 AP/BP-CML。

ENESTnd 研究结果与上述结果相似，尼洛替尼 300 mg、400 mg 剂量组与伊马替尼组分别有 2 例(0.7%)、1 例(0.4%)和 12 例(4.2%)患者进入 AP/BP，且无 1 例获得 MMR 的患者进展为 AP/BP-CML。

## 2012 版指南更新要点

2012 版《指南》对 CML 的更新充分体现了上述治疗进展。对 Ph 阳性及 BCR-ABL 融合基因阳性（聚合酶链式反应法检测）的 CP-CML 患者，一线治疗可供选择的 TKI 包括伊马替尼、达沙替尼(100 mg qd)和尼洛替尼(300 mg bid)。

不过奥布莱恩教授也强调，虽然有关数据表明第二代 TKI 治疗 CML 明显优于伊马替尼，但就此下定论还为时尚早。她说：“TKI 有较高的完全细胞遗传学缓解率、较高的分子反应率以及较低的急变期 / 加速期转化率，但对于分子反应率会不会随着随访时间的延长而继续增高或者这两条曲线会不会重合等问题，短时间内还不能给予解答。”

## 初发 CP-CML 如何选择三种 TKI?

新版《指南》在 CML 的诊断检查中，除了问诊、查体（其中最重要的是检查脾脏大小）、血细胞计数、骨髓穿刺和活检、FISH、定量 RT-PCR、HLA 配型等以外，又重点强调了风险评分的重要性。风险评分有两种，分别是 Sokal 评分和 Hasford 评分。Sokal 评分主要根据患者年龄、脾脏大小、血小板和幼稚细胞多少将其分为低、中、高危，而 Hasford 评分在 Sokal 评分的基础上又增加了嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞两项指标。

新版《指南》之所以强调风险评分，主要是因为不同危险度的 CML 患者适合使用的 TKI 不同。对于低、中危的 CML 患者，可首选伊马替尼，因为 IRIS 试验已经得到了非常肯定的结论。而对于中、高危的 CML 患者则推荐首选尼洛替尼或达沙替尼，因为这两种药物对于这部分患者的疗效明显优于伊马替尼。除了风险评分，还要考虑尼洛替尼和达沙替尼抑制 BCR-ABL 融合基因突变的特点以及这些药物不良反应的特点。

### 基因突变特点

在接受伊马替尼治疗的患者中，约 15% 对治疗不敏感或耐药。BCR-ABL 融合基因突变是影响伊马替尼疗效的重要原因。目前已发现超过 200 种 BCR-ABL 基因突变，常见如 T315I、L248V、G250E/AF、Q252H/R、Y253F/H 和 E255K/V 等突变是致伊马替尼临床耐药的主要突变类型。而尼洛替尼和达沙替尼对除 T315I 以外的其他大部分 BCR-ABL 基因突变引起的伊马替尼耐药都有效。

I、II期多中心临床试验结果证明，尼洛替尼和达沙替尼对于各期伊马替尼耐药或不耐受的 CML 患者，都显示出显著的临床疗效，其安全性和患者的耐受程度也较好。不过近年来的研究成果发现，尼洛替尼和达沙替尼对某些 BCR-ABL 基因突变患者无效。2009 年 Muller 报道，达沙替尼治疗 F315、F317 突变患者无效。而 Hughes 等报道，尼洛替尼治疗 Y253H、E255K、F359V 突变患者无效。

据此，NCCN 从 2011 年开始推荐：对于 T315I 突变患者，须选择 HSCT，其他临床试验，或第三代 TKI；而对于 V299L、F315A、F317L 突变患者，须选择尼洛替尼；对于 Y253H、E255K、F359V 突变患者，可选择达沙替尼。

### 不良反应特点

应用 TKI 治疗都可以引起白细胞和血小板的减少，但基本上都是可以耐受的。达沙替尼最主要的不良反应是胸腔积液。文献报道经达沙替尼治疗的 CML 患者，CP、AP 和 BP 期发生胸腔积液的比例分别为 29%、50%和 33%。发生胸腔积液的患者 80%都得停药，71%的患者需要减低剂量。有心脏病和高血压病史的患者更易发生胸腔积液，因此有这些病史的患者应首选尼洛替尼进行治疗。

应用尼洛替尼治疗，患者很少发生胸腔积液，其主要的不良反应是会导致患者 QT 间期延长。有报道显示，有 CML 患者因服用尼洛替尼而导致 QT 间期延长，患者突然发生死亡。因此，有低钾血症和低镁血症的患者不能服用尼洛替尼，或须完全纠正低钾血症和低镁血症后才可使用。对肝脏功能异常的患者要适当减低剂量。

定期检查治疗效果对于 CML 的治疗至关重要。细胞遗传学（如染色体和 FISH），实时定量 PCR 和基因突变的检测可以准确评价 CML 的疗效。

### 疗效评估

定期检查治疗效果对于 CML 的治疗至关重要。细胞遗传学（如染色体和 FISH），实时定量 PCR 和基因突变的检测可以准确评价 CML 的疗效。

1.治疗 3 个月时应根据患者是否获得完全血液学缓解(CHR)而决定是否对其继续用药：对获得 CHR 者可继续原方案；对未获 CHR 的患者应评估其依从性和药物相互作用及进行突变检测；新版《指南》还强调，此时需检查患者骨髓的细胞遗传学改变，主要是考虑是否有其他染色体的改变。

在治疗上，应用伊马替尼治疗无效者可改用第二代 TKI，尼洛替尼的剂量可增加到 400 mg bid；首选第二代 TKI 无效的患者可考虑其他二代 TKI，或开始寻找 HSCT 供体，或可

进入临床试验。达沙替尼和尼洛替尼刚刚进入国内市场，其他第二代 TKI 如 ponatinib（治疗 T315I 突变者有一定疗效）和 bosutinib（在一线、二线、三线治疗中都有一定疗效）还没有进入国内市场，所有国内患者还无法选择这些药物进行治疗。

2.治疗 6 个月时应依据细胞遗传学评估疗效，获 CCyR 或部分细胞遗传学反应(PCyR)者可继续原方案治疗；对仅获得微小细胞遗传学反应(miCyR)者可增加伊马替尼剂量（如能耐受可增至 800 mg），尼洛替尼和达沙替尼可继续原剂量治疗；对未获得任何 CyR 者，建议换用其他二代 TKI，或考虑 HSCT，或可进入临床试验。

3.在治疗 12 个月进行评估时，获 CCyR 者可继续应用第二代 TKI 或相同剂量伊马替尼治疗；对获得 PCyR 且应用伊马替尼治疗者可考虑将伊马替尼加量或继续应用第二代 TKI 治疗；而对于治疗失败或细胞遗传学复发的患者，在评估患者依从性、药物相互作用及突变分析的同时，可换用第二代 TKI、HSCT 或进入临床试验。

4.应该注意的是，第二代 TKI 虽对 CP-CML 患者的疗效优于伊马替尼，但其价格相对昂贵，且 OS 未见显著差异。对于个别应用 TKI 治疗无效的患者，聚乙二醇干扰素或 HSCT 仍是治疗 CML 的有效手段，移植前进行 TKI 治疗对移植无不利影响。

5.从目前的临床试验结果看，三种 TKI 治疗不是对所有 CML 患者都有效。总体而言，17%的 CML 患者从未达到 CCR 反应。CCR 仍是反映患者治疗情况的黄金标准，其与生存率的关系也相当明显。另外 15%的 CML 患者能实现这一反应，但不久后就消失了，5%的患者因药物毒性而退出治疗，因此约 37%的患者需要替代疗法，这说明开发新的治疗 CML 药物很有必要。

## 结语

总之，第二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼都刚刚进入中国。到目前为止，我们还没有国人应用达沙替尼和尼洛替尼的相关试验数据。因此，国内临床医生要更加关注第二代 TKI 的应用，使更多的 CML 患者获益。