

酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的进展

郭 杰 综述, 冯文莉[△]审校(重庆医科大学检验医学院, 临床检验诊断学教育部重点实验室 400016)

【关键词】 慢性粒细胞白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 伊马替尼; 达沙替尼; 尼罗替尼

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 20. 075 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)20-2761-03

慢性粒细胞白血病(CML)是起源于造血干细胞异常的恶性克隆性疾病,以粒系增生为主。CML 的标志是 Ph 染色体 t(9;22)(q34;q11)形成 Bcr-Abl 融合基因^[1]。与正常的 C-ABL 蛋白 p150 相比,BCR-ABL 融合蛋白可引起蛋白酪氨酸激酶持续激活,使白细胞增殖失控而出现 CML^[2]。根据白血病细胞的数量和症状的严重程度,将 CML 分为三个期:慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP)。大多数患者(约 90%)诊断时处于 CP,其中每年约 3%~4%的患者进展为 AP,1~2 年后由 AP 发展为 BP。约 66%的患者最终发展为 BP,若未接受治疗其自然病程为 3 年左右。BP 患者若不经治疗平均存活期限为 3 到 6 个月^[3]。随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的问世,TKI 的治疗效果及安全性的验证,目前对 CML 的治疗已进入 TK2 治疗时代^[4]。

1 第一代 TKIs

1.1 Imatinib 的成功研发及作用机制 随着对 BCR-ABL 融合蛋白研究的深入,针对该蛋白高酪氨酸激酶活性而开发的 TKI 成为具有分子靶向作用的抗癌新药。2001 年 5 月,美国食品和药物管理局(FDA)批准格列卫(imatinib mesylate)作为 Bcr-Abl 融合基因阳性的进展期 CML 的一线治疗方案^[5-6]。Imatinib 在体内外均可强烈抑制 ABL 酪氨酸激酶的活性,特异性地抑制 BCR-ABL 的酪氨酸激酶活性及 Ph⁺细胞的增殖,从而可用于治疗 CML^[7]。在著名的“国际干扰素和 ST1571 随机研究”(IRIS)Ⅲ期临床试验中,16 个国家的 177 个中心登记了 1 106 例新诊断的 Ph⁺ CML-CP 患者^[4]。研究分为两个试验组:一组患者接受 400 mg/d 的 imatinib;另一组接受 5 MU·m⁻²·d⁻¹的 IFN,并联合 20 mg·m⁻²·d⁻¹的 Ara-C,每个月给药 10 d。18 个月治疗后 imatinib 显示出明显的优势:主要细胞遗传学反应(MCyR)率为 87%和 35%($P<0.01$);而 CCyR 率为 76.2%和 14.5%($P<0.01$)。2002 年 12 月,基于 IRIS 的研究结果,FDA 批准 imatinib 作为新诊断 CML 的一线治疗药物^[5]。

1.2 Imatinib 的长期临床研究 IRIS 的长期临床研究证明 imatinib 的疗效随治疗时间的延长而有所改善。该研究随访 5 年的数据表明,imatinib 400 mg/d 作为一线治疗累计得到的最优治疗反应在第一年和第五年之间的治疗中有显著提高^[8]。上述结果表明,imatinib 治疗 CML 可以获得较持久的反应。该研究随访 8 年的数据表明,imatinib 400 mg/d 作为一线治疗,8 年 OS 为 85%。CCyR 率达 83%,无事件生存率(EFS)达 81%,OS 率达 85%^[9]。以上数据显示,长程的 TKI 治疗可以逐渐减少大多数 CML 患者的残存病灶,患者总体的生存率得到了很大的提高,甚至可以使部分患者达到完全分子生物学

缓解。

目前也有 imatinib 联合 IFN- α 、Ara-C 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的相关研究,但是并没有取得更好的细胞遗传学及分子学反应,EFS 和 OS 也没有提高,相反会加重毒性反应及治疗费用^[10]。因 imatinib 服用期限长,耐药成为影响患者治疗及大家所关注的问题。耐药机制尚不完全明确,ABL 激酶结构域的获得性点突变是 imatinib 耐药的常见原因,其中 T315I 突变不仅对 imatinib 耐药而且对第二代 TKI dasatinib 和 nilotinib 也同样耐药。其他报道的耐药机制包括: Bcr-Abl 基因扩增与过多表达;其他酪氨酸激酶,如 SRC 家族中的 LYN 激酶的高表达(见于非 BCR-ABL 依赖的耐药)、药物外流(MDR1)、药物摄取(如 hOCT1)和自分泌或旁分泌因子(如 IL-3、G-CSF)等^[11]。增加 imatinib 剂量可解决一些 imatinib 耐药,近年来研究发现第二代 TKI 如 dasatinib 和 nilotinib 也可以作为 imatinib 耐药或不耐受时的用药。

1.3 大剂量 imatinib 主要用于对常规剂量 imatinib 耐药患者。在一项研究中 54 例 Ph⁺ CML 慢性期对 imatinib 400 mg/d 口服治疗耐药患者,接受更高剂量 imatinib 口服治疗(47 例患者增加至 800 mg/d;原 300 mg/d 患者则增加至 600 mg/d)^[12]。在 20 例血液性耐药或复发患者中,13 例(65%)实现了完全(9 例)或部分(4 例)血液学反应,但仅 1 例获得 CCyR(Ph 染色体从 100%降到 10%),1 例出现轻微的反应(Ph 染色体从 100%降到 50%)。而 34 例细胞遗传性耐药或复发患者中,19 例(56%)实现了完全(6 例)或部分(7 例)细胞遗传学反应,由此可以推断,高剂量 imatinib 可以用于对 imatinib 常规剂量耐药的耐药患者,但需进一步评价。考虑到大剂量 imatinib 会加大对患者的毒性,且更易导致用药中断,NCCN 指南推荐 dasatinib 和 nilotinib 作为 imatinib 耐药或不耐受时的用药。此外,也有很多关于大剂量 imatinib 对于初诊 CML 疗效的研究^[13-15]。高剂量 Imatinib 对 CML 患者更为有效,患者更早出现治疗反应,但是长期生存率没有明显改变。

2 第二代 TKIs

2.1 Dasatinib

2.1.1 作为 IM 治疗失败后的二线选择 2006 批准上市的 dasatinib 可以和 ABL 的活化和非活化区结合,所以可以克服 P-loop、BCR-ABL 活化环和羧基末端的点突变,但不能抑制 T315I 突变,也不能诱导静止期 CML 干细胞死亡。其适应证主要为 imatinib 治疗失败或不耐受的慢性期、加速期以及急变期 CML 患者。

在一项开放性 II 期试验中,150 例 imatinib 耐药的 CML 慢性期患者按 2:1 的比例被随机分配接受 dasatinib(70 mg,

[△] 通讯作者, E-mail: fengwlcqmu@sina.com。

每日 2 次; $n=101$) 或大剂量 imatinib (400 mg, 每日 2 次; $n=49$) 治疗, 至少随访 2 年。Dasatinib 显示出更高的完全血液学反应率 (93% 和 82%; $P=0.034$)、MeyR 率 (53% 和 33%; $P=0.017$) 和 CCyR 率 (44% 和 18%; $P=0.0025$)。第 18 个月时, dasatinib 组 MeyR 维持在 90%, 而大剂量 imatinib 组为 74%。dasatinib 组的主要分子学反应 (MMR) 率也高于大剂量 imatinib 组 (29% 和 12%; $P=0.028$)。Dasatinib 组也显示出较好的预期无进展生存率 (PFS) ($P=0.0012$)。证实 dasatinib 具有比大剂量 imatinib 更持久的反应以及更高的反应率和长期生存率。

Ⅲ期临床试验共观察了 670 例 imatinib 耐药或不耐受的 CML-CP 患者, 比较了不同剂量 dasatinib 的疗效, 发现 100 mg 每天 1 次, 既可保持药效又可减少不良反应, 正是基于此项研究, 从而 dasatinib 推荐用量为 100mg, 每天 1 次^[16]。

2.1.2 作为新诊断 CML-CP 患者的一线治疗 Dasatinib 对于新诊断 CML 患者效果如何呢? 在 2010 年一项多中心研究 Dasatinib vs imatinib (DASISION, SO325) 中^[17], 519 位新诊断的 CML 慢性期患者随机分为两组, 分别接受 dasatinib 100 mg/d ($n=259$) 或 imatinib 400 mg/d ($n=260$), 结果表明 dasatinib 有更快和更好的 CCyR 率和 MMR 率, 在短期内达到 CCyR, 并取得了更高的长期 EFS, 说明 dasatinib 有更好的治疗效果。

2.2 Nilotinib

2.2.1 作为 imatinib 治疗失败后的二线选择 Nilotinib 是一种选择性的 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂, 它保留了 imatinib 部分化学成分, 可与 ABL 的非活化区结合。体外实验证实其活性比 imatinib 高 30 倍, 可抑制除 T315I 外的多种激酶区突变。Nilotinib 的 I 期临床试验结果显示, 绝大多数对 imatinib 耐药的 CML-CP 者可达 CHR, 约 1/3 以上 AP/BP 可获血液学和遗传学效应。在一项开放的临床 II 期研究中, 对 280 例对 imatinib 耐药或不耐受的 Ph 染色体阳性的慢性期 CML 患者进行研究, 患者口服 400 mg (每天 2 次) nilotinib^[18]。用药后 6 个月时, MCyR (Ph 35%) 为 48%, CCyR (Ph=0%) 31%。在 12 个月时生存率为 95%, Nilotinib 对 imatinib 耐药的患者均有效 (T315I 除外), 不良反应大多数是轻中度的。总之, nilotinib 对于 imatinib 治疗失败或不能耐受 imatinib 的 CML-CP 患者是有效且安全的。

2.2.2 作为新诊断 CML-CP 患者的一线治疗 在一个 III 期多中心对 Nilotinib 和 imatinib (ENESTnd) 的比较研究中^[19], 分别给 846 例新诊断 Ph 染色体阳性 CML 慢性期患者, 以 1:1:1 的比例接受 nilotinib 300mg (每天 2 次)、nilotinib 400 mg (每天 2 次) 或 imatinib 400 mg (每天 1 次)。研究结果显示 nilotinib 300 mg 或 400 mg (每天 2 次) 对新诊断的 Ph 阳性 CML 患者的疗效均优于 imatinib 400 mg (每天 1 次)。

2.3 Bosutinib II 期临床试验观察 118 例对 imatinib 耐药和不耐受或曾用过 Dasatinib 或 Nilotinib 的 CML-CP 患者, 给予 bosutinib 500mg/d 治疗, 中位治疗 28.5 个月, 73% 以上可获得 CHR。MCyR 率 32%, CCyR 率 24%^[20]。有或无突变者效率相同, 耐受性好, 血细胞下降率 8%~9%, 有少数患者发生水滞留或胸腔积液。另有报道, 治疗 57 例对 imatinib 或二代 TKI 耐药的 CML-AP/BP 者, 中位治疗 2.7 个月, 约 1/3 患者达 CHR 和 MCyR, 达 MCyR 时间为 8.9~12 周, 维持 MCyR

18 周。19 例接受分子生物学检测者中有 4 例获 MMR, 3 例获完全分子学反应 (CMR)。证明该药对于那些对目前已上市的 TKIs 耐药的各期 CML 患者均有一定的疗效。在另一项正在进行的 III 期临床研究 (BELA) 中, 502 例患者随机分为两组接受 bosutinib 500 mg 或 imatinib 400 mg 治疗^[21]。随访 24 个月发现, 在达到 CcyR 的时间方面, bosutinib 有明显的优势 ($P=0.001$)。Imatinib 和 bosutinib 向 AP 或 BP 转化率为 4% 和 2% ($P=0.053$), 治疗失败率为 bosutinib 较之 imatinib 为 4% 和 13%。总的来说 bosutinib 对于新诊断的 CML 慢性期患者优于 imatinib。

3 第三代 TKIs 及其他新 TKIs

新的激酶抑制剂 MK-0457 对 T315I 变异也有效。其他试验中的新药如 MK0457、PHA-739358、INNO-406 (CNS-9, NS-187)、AP24534 尚需进一步的论证。随着第三代及第四代酪氨酸激酶抑制剂出现, 可以预知, 不久的将来 CML 的治疗将会朝酪氨酸激酶抑制剂联合应用的方向发展。

对 AP 或 BP 的治疗: NCCN 指南推荐对于加速期和急性期 CML 治疗前应常规进行骨髓细胞基因学及突变学分析。对于这两期 CML 患者应大剂量联合化疗, 根据报道可达到 30% 到 60% 的反应率。对于新诊断或刚开始治疗的 Ph 阳性的患者, 在 CML-AP 化疗方案中加入 TKI, 可改善患者的预后。

3 小结与展望

TKIs 的出现改变了 CML 的治疗原则, 甚至提高了人们对治疗效果的要求。dasatinib 和 nilotinib 能使新诊断 CML-CP 获得更快的血液学及细胞遗传学反应, 尤其对于最初选择 imatinib 治疗而后发生耐药且对 dasatinib 和 nilotinib 仍有反应的 CML-CP 患者来说, 若选择第二代 TKI 应该有更好的疗效, 且不会产生耐药。但是 CML-CP 患者的首选 TKI 治疗应结合患者具体的身体状况、并发症、患者的依从性、治疗费用、药物不良反应及若病情发生进展后的处理等来综合考虑。新研发的第三、四代 TKI, 其不良反应逐步减少, 药效逐步提高, 以及 TKI 的联合用药的发展趋势, 将使慢粒患者的血液学和细胞遗传学缓解率及生存期不断提高, 甚至某些患者有望达到长期无病生存。

参考文献

- [1] Smith PG, Tanaka H, Chantry A. A novel co-operative mechanism linking TGF β and Lyn kinase activation to imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(5): 518-524.
- [2] Al-Achkar W, Wafa A, Moassass F, et al. A novel dic(17; 18)(p13.1;q11.2) with loss of TP53 and BCR/ABL rearrangement in an Imatinib resistant chronic myeloid leukemia[J]. *Mol Cytogenet*, 2012, 5(1): 36.
- [3] Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib [J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3: 47.
- [4] Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer*, 2011, 117(5): 897-906.

- [5] O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. National Comprehensive Cancer Network Chronic myelogenous leukemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(1): 64-110.
- [6] Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, et al. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review[J]. J Blood Med, 2012, 3: 51-76.
- [7] Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, et al. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML[J]. Blood Rev, 2011, 25(3): 139-146.
- [8] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(23): 2408-2417.
- [9] Michael Deininger, Stephen G O'Brien, Francois Guilhot et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571(IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase(CML-CP) Treated with Imatinib[J]. Blood, 2009, 114(Suppl): 462.
- [10] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11): 1029-1035.
- [11] Hochhaus A. Educational session: managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Progra, 2011: 128-135.
- [12] Breccia M, Alimena G. The current role of high-dose imatinib in chronic myeloid leukemia patients, newly diagnosed or resistant to standard dose[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(13): 2075-2087.
- [13] Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML[J]. Blood, 2012, 120(7): 1390-1397.
- [14] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol, 2010, 28(8): 1429-1435.
- [15] Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(12): 1634-1642.
- [16] Quintás-Cardama A, Cortes JE, O'Brien S, et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer, 2009, 115(13): 2912-2921.
- [17] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2010, 362(24): 2260-2270.
- [18] Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. Blood, 2007, 109(11): 4686-4692.
- [19] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2010, 362(24): 2251-2259.
- [20] Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure[J]. Blood, 2012, 119(15): 3403-3412.
- [21] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28): 3486-3492.

(收稿日期: 2013-03-16 修回日期: 2013-05-12)

艰难梭菌感染实验室诊断的研究进展

郭晓月 综述, 黄 磊[△]审校(北京大学第一医院检验科 100034)

【关键词】 艰难梭菌; 毒素 A/B; 腹泻; 实验室诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.20.076 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)20-2763-03

艰难梭菌(Cd)是革兰阳性厌氧芽孢杆菌,能引起伪膜性肠炎等感染性疾病(CDI)。近年来随着抗生素的广泛使用和 NAP1/027 克隆株在世界范围内传播, CDI 发病率和严重程度不断增加。在加拿大、美国和英国相继导致医院内及社区流行,已被公认为发达国家重要的医院内感染病原菌之一^[1]。住院患者长期使用抗生素可杀灭肠道内敏感细菌,破坏肠道微生态平衡,导致 Cd 过度生长并释放毒素,与 CDI 密切相关的毒素包括 TcdA 和 TcdB。美国感染病协会 2010 年版的 CDI 诊

断标准包括: (1)有腹泻症状, 24 h 内排未成形便大于或等于 3 次; (2)大多数患者近 8 周内使用过抗生素; (3)粪便中检出产毒型 Cd 或 Cd 毒素, 或结肠镜检或组织病理检查发现伪膜性肠炎^[2]。其中腹泻症状与抗生素使用为非特异指标; 病理学检查为有创操作, 不适于常规开展。因此, 准确、快速的实验室检验结果对 CDI 诊断和治疗具有重要意义。现有的 CDI 检测方法种类较多, 它们各自有优势和局限性, 本文对 CDI 实验室诊断的研究进展作一综述。

[△] 通讯作者, E-mail: leihuang2031@163.com。