

## 一代和二代酪氨酸激酶抑制剂治疗 对 CML 染色体的影响及疗效\*

陈 静, 鞠 镇 (泰兴市人民医院检验科, 江苏泰兴 225400)

**摘要:**目的 探讨一代和二代酪氨酸激酶抑制剂治疗对慢性粒细胞白血病(CML)患者染色体的影响及疗效。方法 用常规细胞遗传学法对 80 例 Ph<sup>+</sup> 的 CML 患者进行遗传学分析, 同时对比一代和二代酪氨酸激酶抑制剂治疗后 CML 患者染色体的改变情况及疗效。结果 80 例 Ph<sup>+</sup> 的 CML 患者中有 11 例合并其他的染色体数目及结构异常, 其中有 10 例对伊马替尼耐药或不耐受。伊马替尼(TKI-I)治疗的 40 例患者中有 35 例达到持续完全细胞遗传学缓解(complete cytogenetic remission, CCyR)(占 87.5%), 其中有 7 例 3 个月时获得 CCyR(占 17.5%), 10 例 6 个月时获得 CCyR(占 25%), 13 例 12 个月时获得 CCyR(占 32.5%), 5 例 18 个月时获得 CCyR(占 12.5%); 达沙替尼/尼罗替尼(TKI-II)治疗的 40 例患者中有 33 例达到持续完全细胞遗传学缓解(CCyR)(占 82.5%), 其中有 16 例 3 个月时获得 CCyR(占 40%), 9 例 6 个月时获得 CCyR(占 22.5%), 5 例 12 个月时获得 CCyR(占 12.5%), 3 例 18 个月时获得 CCyR(占 7.5%)。结论 合并其他染色体异常的 Ph<sup>+</sup>CML 患者更容易对伊马替尼产生耐药或不耐受性, 尤其是加速期和急变期, 一代和二代酪氨酸激酶抑制剂对 CML 的治疗在长期疗效上相差不大, 但近期效果二代优于一代。

**关键词:**慢性粒细胞白血病; 染色体; 伊马替尼; 达沙替尼/尼罗替尼

**中图分类号:**R557.3; R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)01-091-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.025

## Chromosome's Influence and Curative Effect on First and Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy to CML

CHEN Jing, JU Zhen

(Department of Clinical Laboratory, Taixing People's Hospital, Jiangsu Taixing 225400, China)

**Abstract:** **Objective** Research of chromosome's influence and curative effect on first and second generation tyrosine kinase inhibitor therapy to CML patients. **Methods** Giving conventional genetic analysis to 80 Ph<sup>+</sup> CML patients, and contrast CML patients' chromosome changing situation with first and second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. **Results** There were 11 cases with other abnormalities of chromosome number and structure in 80 cases of Ph<sup>+</sup> CML patients, and 10 cases were resistant or intolerant to imatinib. 35 patients (87.5%) achieve sustained complete cytogenetic remission (CCyR) who treated with imatinib (TKI-I) in the total 40 cases, in these 35 patients, 7 cases (17.5%) got CCyR in 3 months; 10 cases (25%) got CCyR in 6 months, 13 cases (32.5%) got CCyR in 12 months, and 5 cases (12.5%) got CCyR in 18 months. 33 patients (82.5%) achieve sustained complete cytogenetic remission (CCyR) who treated with dasatinib/nilotinib (TKI-II) in the total 40 cases, in these 33 cases, 16 cases (40%) got CCyR in 3 months; 9 cases (22.5%) got CCyR in 6 months, 5 cases (12.5%) got CCyR in 12 months, and 3 cases (7.5%) got CCyR in 18 months. **Conclusion** Ph<sup>+</sup> CML patients combined with other chromosome abnormality were more easily to be resistant or intolerant to imatinib, especially in accelerated phase and blastic phase. First and second generation tyrosine kinase inhibitor have little difference to treat with CML patients in long time efficacy, but the second generation effect is better than first generation in short time efficacy.

**Keywords:** chronic myelocytic leukemia; chromosome; imatinib; dasatinib/nilotinib

慢性粒细胞白血病(CML)是累及造血干细胞的一种恶性骨髓增殖性疾病<sup>[1]</sup>, 95%的 CML 患者具有特征性的 Ph 染色体, 其形成的 BCR/ABL 融合基因产生具有酪氨酸激酶活性的 P210 蛋白, 使信号转导途径异常激活, 造血干细胞增殖失控, 凋亡受阻, 发生恶性转化。根据这一途径, 一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI-I)-伊马替尼取代了传统治疗, 成为 CML 治疗的一线方案, 开创了白血病靶

向治疗的先河<sup>[2]</sup>。伊马替尼治疗 CP-CML 患者的疗效显著, 但仍有部分患者, 特别是进展期及染色体发生畸变的 CML 患者出现了原发性和继发性耐药, 降低了患者对治疗的敏感性, 并且赋予细胞更强的恶变潜能, 预后较差<sup>[3]</sup>。近年来二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI-II)-达沙替尼/尼罗替尼的问世在一定程度上改善了这部分患者的预后<sup>[4]</sup>。本文通过常规细胞遗传学技术探讨一代和二代酪氨酸

\* 作者简介: 陈 静(1979-), 女, 学士, 主管检验师, 主要从事临床微生物与细胞遗传学研究, Tel: 13852889885, E-mail: 447045011@qq.com。

激酶抑制剂治疗对 CML 患者染色体的影响及疗效,旨在了解不同 CML 患者适宜的治疗方法,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 随机抽取 2010 年 3 月~2014 年 1 月我院门诊和住院的 80 例 Ph<sup>+</sup>的 CML 患者。其中慢性期患者 63 例,加速期患者 15 例,急变期患者 2 例。男性 47 例,患者中位年龄 46 岁(27~73 岁)。女性 33 例,患者中位年龄 41 岁(24~79 岁)。男女性别比例为 1.42:1。CML 各期的诊断根据患者的临床表现、血象、骨髓象、染色体、BCR/ABL 融合基因等指标确定,具体参照 CML 诊断及分期标准<sup>[5]</sup>。

## 1.2 方法

1.2.1 染色体制备及描述方法:抽取患者骨髓 1~2ml 放入肝素抗凝的无菌管中,经有核细胞计数后按一定的细胞密度( $1\sim3\times10^6/\text{ml}$ )接种到培养基内,采用短期培养法收获细胞制片,制片后进行热处理吉姆萨 R 显带。显微镜油镜下分析 20 个中期分裂相。异常核型按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》加以描述<sup>[6]</sup>。

1.2.2 治疗方法:对伊马替尼治疗有效的 40 例患者(其中慢性期 37 例,加速期 3 例)采用伊马替尼口服治疗方法,剂量为 400 mg/bid;对伊马替尼耐药或不耐受的 40 例患者(其中慢性期 26 例,加速期 12 例,急变期 2 例)采用达沙替尼/尼罗替尼口

服治疗方法,剂量为 200 mg/bid,达沙替尼和尼罗替尼的选用根据患者的耐药基因情况而定。治疗过程中根据患者血象和药物不良反应严重程度及时调整药物剂量或暂时停药。

1.3 疗效观察 治疗初期,每周检查血常规和外周血白细胞分类,1 个月后每月复查上述指标 1 次,之后 3 个月、6 个月、12 个月和 18 个月复查细胞形态学和染色体核型。

1.4 细胞遗传学效应 完全细胞遗传学缓解(CCyR)为骨髓中 Ph<sup>+</sup>细胞为 0;主要细胞遗传学缓解(MCyR)为骨髓中 Ph<sup>+</sup>细胞 $\leq 35\%$ ;部分细胞遗传学缓解为骨髓中 Ph<sup>+</sup>细胞 $> 35\%$ ;遗传学复发为达到遗传学反应后的继续治疗中,骨髓中 Ph<sup>+</sup>细胞增加 30%以上或 $\geq 65\%$ 。

1.5 统计学分析 数据采用 SPSS17.0 统计软件处理,两组间比较采用卡方检验。

## 2 结果

2.1 染色体异常的检出情况 80 例 Ph<sup>+</sup>的 CML 患者中有 11 例合并其他的染色体数目及结构异常,其中慢性期患者 2 例,加速期患者 7 例,急变期 2 例,占总数的 13.75%,分别为+8,2Ph,i(17q),-Y,+19 等。一例合并 t(8;21)(q22;q22)的患者一个月后转变为 AML-M2,另一例合并 t(1;19)(q23;p13)的患者在两个月后转变为 ALL-L2。而且 11 例患者中有 10 例对伊马替尼耐药或不耐受,具体的核型变化见表 1。

表 1 11 例 Ph<sup>+</sup>CML 合并其他染色体核型异常结果

例号	分期	药物	治疗前核型	治疗后核型
1	CP	TKI-I	45,X,-Y,Ph	46,XY
2	CP	TKI-II	47,XY,+8,Ph	46,XY
3	AP	TKI-II	47,XY,2Ph[15]/46,XY,Ph[5]	46,XY
4	AP	TKI-II	46,XY,Ph,i(17q)[7]/46,XY,Ph[13]	46,XY,Ph
5	AP	TKI-II	47,XX,+8,Ph[11]/46,XX,Ph[9]	47,XX,+8,Ph
6	AP	TKI-II	47,XX,Ph,+21[12]/46,XX,Ph[8]	46,XX
7	AP	TKI-II	46,XX,t(1;9;22)(q11;q34;q11)	46,XX
8	AP	TKI-II	47,XY,Ph,+19[4]/46,XY,Ph[16]	47,XY,Ph,+19
9	AP	TKI-II	45,XY,-7,Ph[6]/46,XY,Ph[14]	45,XY,-7,Ph
10	BP	TKI-II	46,XY,t(8;21)(q22;q22),Ph	46,XY,t(8;21),Ph[5]/46,XY[15]
11	BP	TKI-II	46,XX,t(1;19)(q23;p13),Ph	46,XX,t(1;19),Ph

2.2 不同药物治疗对染色体的影响及疗效 伊马替尼治疗的 40 例患者中(其中 1 例合并其他染色体异常)有 35 例达到持续完全细胞遗传学缓解(CCyR)(占 87.5%),其中有 7 例 3 个月时获得 CCyR(占 17.5%),10 例 6 个月时获得 CCyR(占 25%),13 例 12 个月时获得 CCyR(占 32.5%),5 例 18 个月时获得 CCyR(占 12.5%),中位时间 6

个月(3~18 个月)。另外未获得 CCyR 的 5 例患者中有 4 例在 6 个月获得 CCyR 后于不同时间复发,1 例患者由于无经济能力擅自停药,在未获得 CCyR 的情况下生存 10 个月突然死亡。

达沙替尼/尼罗替尼治疗的 40 例患者中(其中 10 例合并其他染色体异常)有 33 例达到持续完全细胞遗传学缓解(CCyR)(占 82.5%),其中有 16

例3个月时获得CCyR(占40%),与伊马替尼组比较结果差异有统计学显著性意义( $\chi^2=4.94$ ,  $P<0.05$ );9例6个月时获得CCyR(占22.5%),5例12个月时获得CCyR(占12.5%),3例18个月时获得CCyR(占7.5%),中位时间3个月(3~18个月),两组远期治疗效果差异无统计学显著性意义( $\chi^2=0.39$ ,  $P>0.05$ )。另外未获得CCyR的7例患者中有5例在3个月获得CCyR后于不同时间复发,1例患者急变为AML-M2后通过加大药物剂量(400 mg/bid)于18个月时获得MCyR,1例患者急变为ALL-L2后先通过加大药物剂量(400 mg/bid)未获得良好的效果,之后改用普通化疗方案,在治疗过程中死于并发症脑出血。而且这7例患者中有6例合并其他染色体异常,具体的遗传学效应见表2。

表2 不同药物治疗后遗传学效应比较表[以CCyR为标准, n(%)]

药物	3个月	6个月	12个月	18个月	总计
伊马替尼	7(17.5)	10(25)	13(32.5)	5(12.5)	87.5
达沙/尼罗替尼	16(40)	9(22.5)	5(12.5)	3(7.5)	82.5

3 讨论 慢性粒细胞白血病(CML)是一个自然地多步发病过程,通常有典型的t(9;22)(q34;q11)染色体改变<sup>[7]</sup>,但有时亦会出现额外的染色体改变。本文结果显示统计的80例Ph+患者中有11例合并其他的染色体数目及结构异常,其中慢性期2例,占慢性期患者总数的3.17%(2/63),加速期7例,占加速期患者总数的46.67%(7/15),急变期2例,占急变期患者的100%(2/2)。加速期和急变期额外染色体的检出率明显高于慢性期,而且这11例患者中有6例未获得完全细胞遗传学缓解,预后不佳,10例患者对伊马替尼耐药或不耐受。说明随着病情进展,加速期和急变期病人可发生染色体核型演变,出现额外染色体或衍生新的染色体,核型演变越复杂,病情越恶化<sup>[8]</sup>。

由于t(9;22)(q34;q11)易位形成一种新的融合基因(BCR-ABL),此基因编码融合型蛋白p120,即一种活性酪氨酸激酶,使信号转导途径异常激活,造血干细胞增殖失控,凋亡受阻,发生恶性转化,这是导致CML的根本原因<sup>[9]</sup>。因此要想CML治疗取得较好的效果就需要一种药物可以作用于Bcr-Abl受体阻断其下游信号转导通路,抑制白血病细胞的增殖。2001年5月伊马替尼被美国FDA批准用于临床,在开始的几年内取得了不错的效果,本文结果显示使用伊马替尼的患者在12个月时有75%获得了CCyR,这与国内文献报道的81%较一致<sup>[10]</sup>。但部分患者长期服用后产生耐药或不耐受性,导致病情复发<sup>[11]</sup>或恶化。二代酪氨

酸激酶抑制剂-达沙替尼/尼罗替尼对BCR/ABL具有更强的抑制作用,并能够克服BCR/ABL激酶变异而产生的耐药(T315I变异除外),用于伊马替尼耐药或不耐受的CML患者的治疗,获得了良好的效果。本文40例患者中有62.5%的患者在6个月时获得CCyR,明显高于国内报道的34.3%<sup>[12]</sup>(可能存在抽样差异),与伊马替尼治疗组(42.5%)相比达沙替尼/尼罗替尼可以获得更早的细胞遗传学缓解。但在18个月表现为基本一致的疗效,这与国内报道的24个月基本符合<sup>[13]</sup>,达沙替尼/尼罗替尼的出现从一定程度上解决了伊马替尼耐药或不耐受的问题。

总之合并其他染色体异常的Ph+CML患者更容易对伊马替尼产生耐药或不耐受性,尤其是加速期和急变期,一般预后较差,临床上多选用二代酪氨酸激酶抑制剂-达沙替尼/尼罗替尼。虽然一代和二代酪氨酸激酶抑制剂在长期疗效上相差不大,但近期效果二代优于一代。对于初发CML患者的药物选择就要根据患者的自身状况、并发症、依从性、治疗费用、药物不良反应及病情发生进展后的处理等来综合考虑<sup>[14]</sup>。另外据国外报道2001年开始,德、美、法等国开展了干扰素联合伊马替尼治疗CML的临床研究,相较于二代酪氨酸激酶抑制剂显示出疗效和治疗费用上的优势<sup>[15]</sup>,但国内仍无相关的数据报道,需要进一步的临床研究验证。

#### 参考文献:

- [1] Gallioli P, Abraham SA, Holyoake TL. Hurdles toward a cure for CML: the CML stem cell[J]. Hematol Oncol Clin North Ame, 2011, 25(5): 951-966.
- [2] 邱少伟, 王建祥. 二代酪氨酸激酶抑制剂的一线治疗进展及选择策略[J]. 国际输血及血液学杂志, 2011, 34(3): 265-269.  
Qiu SW, Wang JX. The first-line treatment progress and selective strategy of the second-generation tyrosine kinase inhibitor[J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2011, 34(3): 265-269.
- [3] Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(24): 7519-7527.
- [4] Reece-Smith AM, MacGoey P, Shah MA, et al. A multi-centre analysis of the impact of updated risk stratification on follow-up of gastric gastro-intestinal stromal tumours in the post-imatinib era[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(6): 484-489.
- [5] 张之南, 郝玉书. 血液病学[M]. 2版. 北京: 人民出版社, 2012: 914-915.  
Zhang ZN, Hao YS. Hematology[M]. 2th Ed. Beijing: People's Publishing House, 2012: 914-915.

(下转 97 页)

- Zhang XF, Yao YP, Kang HY, et al. Comparison of expression of transforming growth factor  $\beta 1$  in rat dental pulp during direct pulp capping with 2 capping agents[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2014, 23(2): 154-159.
- [7] 刘莉, 张纲. 前列腺素 E2 在牙周病发病机制和防治中的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(22): 2943-2945.
- Liu L, Zhang G. The research progress of prostaglandin E2 in prevention of periodontal disease pathogenesis[J]. Chongqing Medical, 2014, 43(22): 2943-2945.
- [8] 万惠, 陶巍, 庞红霞, 等. 正畸治疗加力对不同年龄组患者龈沟液 PGE2 水平的影响[J]. 海南医学, 2013, 24(17): 2501-2503.
- Wan H, Tao W, Pang HX, et al. Effects of orthodontic force on gingival crevicular fluid PGE2 levels in patients of different age groups[J]. Hainan Medical Journal, 2013, 24(17): 2501-2503.
- [9] 杜雅, 黄克强, 卢琳, 等. ELISA 法研究四种金属烤瓷冠对人牙龈成纤维细胞分泌前列腺素 E2 的影响[J]. 中国医学工程, 2012, 20(4): 98-99.
- Du Y, Huang KQ, Lu L, et al. The study on the effects of 4 kinds of porcelain fused metal crown on the secretion of prostaglandin E2 of human gingival fibroblast cells by means of ELISA[J]. Chinese Medical Engineering, 2012, 20(4): 98-99.
- [10] 康军, 沙月琴, 陈智滨. 不同牙周状况下唾液和龈沟液中弹性蛋白酶的含量[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(1): 17-21.
- Kang J, Sha YQ, Chen ZB. Granulocyte elastase levels in saliva and gingival crevicular fluid of subjects with various periodontal conditions[J]. Journal of Peking University (Health Sciences), 2012, 44(1): 17-21.
- [11] 周敏. 慢性牙周炎患者龈沟液 EA, COL-Ⅱ 和 KG F-1 水平的变化及其意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(5): 645-647.
- Zhou M. Clinical significance of determination the changes on gingival crevicular fluid EA, COL-Ⅱ and KGF-1 levels in patients with chronic periodontitis[J]. Journal of Radioimmunology, 2013, 26(5): 645-647.
- 收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2014-12-25
- (上接 93 页)
- [6] 王莉, 钱思轩, 仇海荣, 等. 138 例慢性髓系白血病衍生 9 号染色体缺失的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(2): 281-284.
- Wang L, Qian SX, Qiu HR, et al. Deletions of derivative chromosome 9 in 138 patients with chronic myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2009, 17(2): 281-284.
- [7] 孙川, 李倩, 林颖, 等. 慢性粒细胞白血病额外染色体异常在加速期和急变期的意义[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(1): 108-110.
- Sun C, Li Q, Lin Y, et al. The meaning of additional chromosomal abnormalities in chronic myeloid leukemia at accelerated phase and blastic crisis[J]. J Med Res, 2014, 43(1): 108-110.
- [8] 王蕾, 陈双, 哈力达·亚森. 96 例慢性粒细胞白血病染色体的初步研究[J]. 新疆医学, 2010, 40(1): 29-30.
- Wang L, Chen S, Halida · Yassen. A preliminary study to 96 cases of chronic myeloid leukemia chromosomes[J]. Xinjiang Medical, 2010, 40(1): 29-30.
- [9] 田园. 达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病的研究进展[J]. 医学信息, 2010, 322(8): 2292-2293.
- Tian Y. The treatment progress of dasatinib to imatinib-resistant's chronic myeloid leukemia treatment[J]. Medical Information, 2010, 322(8): 2292-2293.
- [10] 张奕莉, 魏旭东, 房伯俊, 等. 格列卫治疗慢性粒细胞白血病临床观察[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(15): 43-45.
- Zhang YL, Wei XD, Fang BJ, et al. Clinical observation of gleever to chronic myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2010, 37(15): 43-45.
- [11] 昌盛, 李晓光. 慢性粒细胞白血病治疗药酪氨酸激酶抑制剂研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2012, 33(5): 315-317.
- Chang S, Li XG. Progress of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia[J]. Journal of Jilin Medical College, 2012, 33(5): 315-317.
- [12] 王爱华, 周励, 游建华, 等. 尼罗替尼治疗对伊马替尼耐药或不耐受的慢性粒细胞白血病临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(1): 11-15.
- Wang AH, Zhou L, You JH, et al. Nilotinib treatment for imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia[J]. Chin J Hematol, 2010, 31(1): 11-15.
- [13] 贺洁宇. 新诊断的慢性髓性白血病患者中尼罗替尼 vs 伊马替尼的疗效比较[J]. 肿瘤药学, 2012, 2(1): 80.
- He JY. Newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia in the Nile, vs the curative effect of imatinib[J]. Tumor Pharmacy, 2012, 2(1): 80.
- [14] 郭杰, 冯文莉. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2761-2763.
- Guo J, Feng WL. Progression of tyrosine kinase inhibitor to chronic myeloid leukemia[J]. Lab Med Clin, 2013, 10(20): 2761-2763.
- [15] 刘洋, 包尔宁, 钟文雯, 等. 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓系白血病疗效及安全性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(2): 304-306.
- Liu Y, Bao EN, Zhong WW, et al. Efficacy and safety analysis of interferon combined with imatinib in treating Chronic Myeloid Leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2014, 22(2): 304-306.
- 收稿日期: 2014-08-03 修回日期: 2014-10-15