



新阳光
信息手册
— CML

慢性粒细胞白血病 2014 年最新研究进展



北京新阳光慈善基金会
New Sunshine Charity Foundation

2014 年 12 月

序言

亲爱的慢粒病友：

大家好！

这本手册是我们根据 2014 年 12 月在旧金山召开的第 56 届美国血液学会（American Society of Hematology, ASH）上关于慢性粒细胞白血病的最新报道编辑而成。希望藉此能够帮助大家了解世界上关于慢粒的临床治疗所取得的最新进展，使我们更加了解自己的疾病，并且了解慢粒治疗将来的走向。我们很高兴地看到，关于慢粒的研究每年都会有许多令人振奋的新进展，相信通过医学专家们和病友们不懈的努力，在不远的将来，人类终将会战胜这一疾病。希望病友们能够和我们一样充满信心。

当然，这本手册中所讲的进展还只是临床研究的内容，并未真正形成公认的指南。而且，每一位病友的身体情况都是不一样的，请不要仅凭此手册指导您的治疗。如您对其中某些报道感兴趣，您可以与您的主治医生探讨，但您具体的治疗方案，仍要请您的主治医生与您一起决定。

谨以此手册向忙碌在基础和临床研究的医学专家们、救死扶伤的医务工作者们、参与临床试验为研究做出贡献的患者们以及所有坚强地与病魔抗争的慢粒病友致敬！

目录

- ▶ 序言
- 2 ▶ 1.TKI 停药试验 EURO-SKI 的最新进展
- 3 ▶ 2. 二代药 VS 一代药：DASISION 5 年最终结果
- 5 ▶ 3. 伊马替尼用于慢粒一线治疗的生存率和预后
- 6 ▶ 4.TKI 时代慢粒治疗中发生的第二癌症
- 7 ▶ 5. 主要分子学缓解作为慢粒治疗目标的分析
- 9 ▶ 6. 伊马替尼治疗慢粒预后评估指标的有效性对比
- 9 ▶ 7. 伊马替尼联合用药的研究进展
- 10 ▶ 8. 潜力新药——“ABL001”
- 12 ▶ 9. 儿童及少年慢粒的研究



1. TKI 停药试验 EURO-SKI 的最新进展^[1]

一项由法国专家领衔的泛欧洲的慢粒^[2]患者 TKI^[3]停药试验 EURO-SKI 研究有了最新的报告。

我们知道，TKI 的诞生使得慢粒的治疗有了革命性的进展，大大改善了慢粒患者的生存率和生活质量。而先前的一些前瞻性研究已经表明，在患者使用伊马替尼得到深度并且持续的分子学缓解以后，是有可能安全和成功地停药的。临床上把这一治疗目标叫做免治疗缓解（Treatment Free Remission，简称 TFR）。而这项 EURO-SKI 试验，希望找到一种办法，用来预测患者在停止 TKI

[1] Francois-Xavier Mahon 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper74060.html>

[2] 慢性粒细胞白血病，以下简称为慢粒，或 CML。

[3] TKI，酪氨酸激酶抑制剂，治疗慢粒的靶向药物，如伊马替尼等。

治疗后，仍然保持深度分子学缓解的几率。

这项试验选取了接受 TKI 治疗至少 3 年、达到 MR4^[4] 至少 1 年的慢粒患者入组。目前的报道包括了 8 个国家、47 个中心的 200 名患者。

中期结果显示，停药 6 个月时，63% 的患者没有分子学复发^[5]；12 个月时，56% 的患者没有分子学复发；18 个月时，55% 的患者没有分子学复发。

其中，接受 TKI 治疗超过 8 年的患者，以及获得 MR4 超过 5 年的患者，复发的几率相对更小。

在 89 名分子学复发的患者中，77 人（87%）是在停药后的前 6 个月中复发的。

这 89 人中，已有 76 人（85%）通过重新服药回到了 MMR^[6]，其中 70 人（79%）重新获得了 MR4。

2. 二代药 vs. 一代药：DASISION 5 年最终结果^[7]

DASISION 试验是一项对于初诊慢粒慢性期的患者随机使用达

[4] 指 bcr-abl 融合基因下降 4 个对数级，即达到 0.01% 以下。下同。

[5] 在这项研究中“分子学复发”被定义为失去主要分子学反应（MMR），即融合基因升高到 0.1% 以上。

[6] 融合基因低于 0.1%。下同。

[7] Jorge Cortes 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper68183.html>



沙替尼和伊马替尼作为一线治疗的对照研究。经过 5 年的漫长跟踪，今年有了一个终期结果的报告。

DASISION 试验研究了来自 26 个国家的 108 个中心的 519 名初诊为慢粒慢性期的患者，随机分组，其中 259 名患者使用达沙替尼（每日 100mg），260 名患者使用伊马替尼（每日 400mg）。

之前的结果表明，治疗 12 个月时，达沙替尼组 77% 的患者达到 CCyR^[8]，伊马替尼组 66% 的患者达到 CCyR。

从生存率方面来看，两组患者 5 年的总生存率（91%：90%）、无进展生存率（85%：86%）没有显著的差别。

从取得治疗反应的情况看，5 年时获得 MMR 的比例，达沙替尼组为 76%，伊马替尼组为 64%；获得 MR4.5^[9] 的比例达沙替尼组为 42%，伊马替尼组为 33%。两组的差异具有统计学意义。如图 1 示。

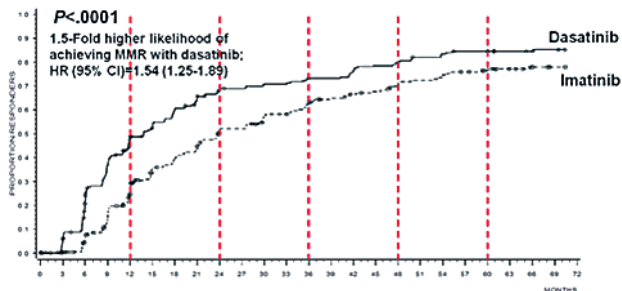


图 1

[8] 完全细胞遗传学反应，即使用细胞遗传学方法检测时费城染色体转阴。下同。

[9] 融合基因下降 4.5 个对数级，即达到 0.0032% 以下。

对于两组患者来说，3个月时融合基因下降到10%以下的患者，5年后获得的CCyR、MMR、MR4.5等治疗反应的比例都要显著高于3个月时融合基因高于10%的患者。

另一项英国国家癌症研究院（NCRI）进行的有814名患者参与的SPIRIT 2研究，也得到了相似的结论。^[10]

3. 伊马替尼用于慢粒一线治疗的生存率和预后^[11]

这是一项对于伊马替尼作为一线治疗，用于初诊慢粒慢性期患者的长期的大样本研究，研究为期十年，中位随访期77个月，入组患者2290人。在长期生存率的研究中，有些患者是由于慢粒之外的原因去世的，所以这项研究对于死亡的统计，需要排除与慢粒无关的其他不相关因素引起的死亡。

随访8年的数据，观测生存率^[12]为89%，而与慢粒相关的生存率为96%（排除非慢粒因素的死亡）。差距是比较明显的。在8年的随访中，4%的患者死于疾病进展，而另外7%的患者死于慢粒之外的因素或未知因素。

整个研究总体的患者中位年龄为51岁，以中老年人居多，会有

[10] Stephen G O' Brien 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper66809.html>

[11] Markus Pfirrmann 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper72011.html>

[12] 实际的总体生存率。



相当比例的患者有其他危及生命的疾病或风险，所以在统计慢粒相关生存率时，需要分辨造成患者死亡的原因是否与慢粒相关。

在排除掉慢粒之外的其他原因造成死亡的病例之后，研究者认为 Sokal 评分相对于其他评分系统把过多的患者定为高危组，Euro 和 EUTOS 评分对患者预后的预测更加中肯一些。其中使用 Euro 评分区分的高危组和非高危组因慢粒致死的比例相差是最显著的。

4. TKI 时代慢粒治疗中发生的第二癌症^[13]

瑞典的这项研究旨在探索在慢粒的 TKI 治疗中发生第二癌症的情况。研究定义了一个标准概率比（SIR）的参数，即观测到发生第二癌症的实际人数除以根据整个瑞典人口的癌症发病率测算的预期发生人数。研究对象是瑞典的全国慢粒登记和瑞典癌症登记的数据。868 名患者的数据纳入了分析。急性髓细胞白血病（AML）、急性淋巴细胞白血病（ALL）、骨髓增生异常综合征（MDS）和非黑色素瘤的皮肤癌排除在第二癌症的统计范围之外的，868 名患者中有 49 人被检测出患有共计 52 个第二癌症。

在这些第二癌症中，比例最大的几种分别是前列腺癌（26.9%）、胃肠癌症（25%）、乳腺癌（7.7%）和妇科恶性肿瘤（7.7%）。

分析指出，这些慢粒患者整体的第二癌症 SIR 为 1.5，也就是说，

[13] Niklas Gunnarsson 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper72668.html>

慢粒患者患上第二种癌症的几率比一般人患癌的几率要高 50%。

其中，男性慢粒患者患上第二肿瘤的 SIR 为 1.3，而女性慢粒患者患上第二肿瘤的 SIR 则高达 1.8。这说明女性患者患第二种癌症的风险比男性患者更高。

60 岁以下的慢粒患者患上第二肿瘤的 SIR 为 1.9，而 60 岁以上的慢粒患者这一比数为 1.5。这有可能是因为老年患者患癌症的总体发病率（分母）是更高的。

根据第二癌症的种类来区分，SIR 高于 1 的主要有鼻咽癌（37.1）、妇科癌症（3.6，但统计学意义上的差异不显著^[14]）、胃肠癌症（3.0）和前列腺癌（1.8，但统计学意义上的差异不显著）。乳腺癌（0.98）与常人没有显著差别，肺癌（0.7）与常人也没有显著的统计学差异。

5. 主要分子学缓解作为慢粒治疗目标的分析^[15]

根据 ELN^[16] 的指南，12 个月达到主要分子学缓解（MMR）^[17] 是最理想的治疗效果，而失去已获得的 MMR 则是一个治疗失败的标志。而没有达到 MMR 并不是治疗失败的标志，所以对于那些在

[14] 置信度为 95%

[15] Susanne Saussele 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper69967.html>

[16] 欧洲白血病网

[17] Bcr-abl 融合基因小于等于 0.1%



12个月时没有获得MMR的患者来说，并没有很明确的治疗指导。本研究希望找到一个时间点，能够以是否在此时间点获得MMR作为判断将来患者无进展生存率高低的一个指标。这是一个回顾性的研究，使用的是CML-Study IV的1551名患者的十年随访数据。

研究表明，使用伊马替尼治疗的慢粒患者，在2.25年时有无获得MMR，与其将来的无进展生存率是有显著的统计学差异的。也就是说，有可能将患者是否在2.25年时获得MMR，作为判断治疗是否成功的一个指标。根据这一模型，未在2.25年获得MMR的患者，是可以考虑改变治疗策略的。以是否在2.25年获得MMR分组，患者的无进展生存率曲线，如图2所示。

尽管如此，无论患者在何时获得了MMR，其疾病进展的风险比没有获得MMR的患者的风险仍然是要低的。

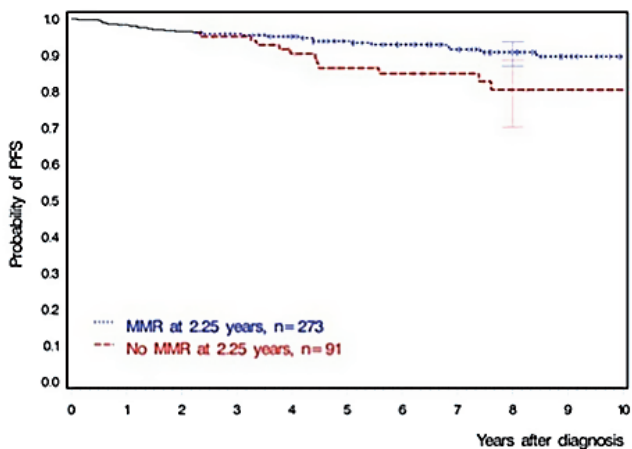


图 2

6. 伊马替尼治疗慢粒预后评估指标的有效性对比^[18]

这项研究仍然是基于 CML Study IV 的数据的一项随机的回顾性研究，其内容是对 3 个月、6 个月的治疗里程碑对使用伊马替尼治疗慢粒慢性期患者预后评估的有效性进行对比，希望找出更好的预后评估指标。

通过比较统计学数据发现，3 个月 bcr-abl 融合基因降到 10% 这一指标能够更好地评估患者的预后情况，而 6 个月融合基因降到 10% 的指标敏感性要稍逊一些。

而研究中又发现，3 个月 bcr-abl 融合基因是否下降了半个对数级^[19]，与患者 8 年无进展生存率是密切相关的（94% : 75%）。而且，在评估患者预后时，患者初诊时的 bcr-abl 水平也有必要纳入考虑。

7. 伊马替尼联合用药的研究进展^[20]

法国专家正在进行一项对慢粒慢性期患者使用伊马替尼

[18] Benjamin Hanfstein 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70540.html>

[19] 不高于 32%

[20] Francois Guillhot 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper71372.html>



400mg/日、伊马替尼 600mg/日、伊马替尼 400mg/日联合 Peg-干扰素 $\alpha 2a$ ^[21] 以及伊马替尼 400mg/日联合阿糖胞苷^[22] 治疗慢粒慢性期的对照研究。本次报告了 787 位患者 10 年的随访数据。

研究发现，四组患者的十年总体生存率没有显著的差别。使用伊马替尼 600mg/日及伊马替尼联合 Peg-干扰素或阿糖胞苷，均对患者在 12 个月及 36 个月取得 MMR 及以上分子学反应的比例有一定的提高。

尤其值得注意的是，伊马替尼与 Peg-干扰素联合应用，与其他 3 组相比显著地提高了患者在 12 个月及 36 个月获得 MR4.5 的比例（分别是 17% 和 28%），患者疾病进展的比例更低，而且没有更多额外的不良反应。研究者认为，采用这种方法可以提高将来适合停药的患者比例。

8. 潜力新药——“ABL001”^[23]

当前，一种新研制的酪氨酸激酶抑制剂“ABL001”备受瞩目。与尼洛替尼等传统 TKI 阻断 ATP^[24] 与 BCR-ABL 蛋白质的结合不同，

[21] 聚乙二醇化的干扰素 $\alpha 2a$ ，90 μg /周。聚乙二醇化是将药物有效成分与高分子聚乙二醇结合，达到长效、缓慢稳定释放有效成分的目的。

[22] 28 天为一个周期，第 15-28 天使用阿糖胞苷 20mg/m²/日

[23] Andrew Wylie 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper76344.html>

[24] 三磷酸腺苷，生物细胞中储存和传递能量的主要物质

它阻断的是 BCR-ABL 蛋白质发挥作用的另一个位点^[25]。如图 3 所示。

所以，它对于在 ATP 结合位点附近发生的突变，如 T315I、E255K、E255V 等突变是有效的，而对于它的作用点附近发生的突变如 A337V、P465S、V468F 等无效。同样的道理，这些 ABL001 无效的突变，恰好使用尼洛替尼等其他 TKI 是有效的。

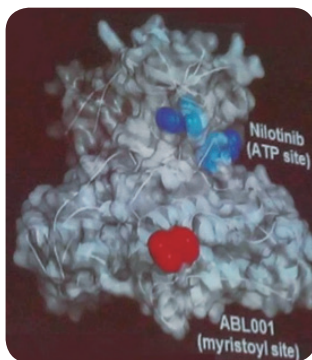


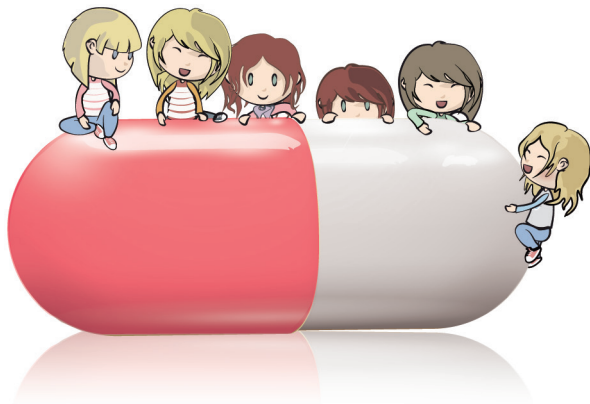
图 3

在先前的动物实验中，单使用尼洛替尼，癌细胞数显著下降，20 天后癌细胞数回升；这时改用 ABL001，癌细胞数再次下降，但又过了 20 天后癌细胞数再次回升。先用 ABL001，再改用尼洛替尼，结果是一样的。然而，当同时使用尼洛替尼和 ABL001 时，癌细胞可以保持在极低的水平，且在第 77 天停药之后，所有的实验小鼠都保持无病状态超过了 176 天。

研究者认为，ABL001 是一种有效的、有选择性的 BCR-ABL 抑制剂，并且对 ATP 结合位点相关的基因突变有效。而 ABL001 与尼洛替尼联合使用，能够稳定地控制疾病乃至达到停药。

目前，该药物的一期临床试验正在进行之中。

[25] 十四酰基的结合位点



9. 儿童及少年慢粒的研究^[26]

慢粒在儿童中十分少见，慢粒患者中只有不到5%是儿童。在15岁以下的儿童中，慢粒只占有白血病患者2%，年发病率为百万分之1；在15-19岁的少年中，慢粒占到所有白血患者的9%，年发病率为百万分之2.2。

国际儿童少年慢粒登记中心^[27]研究了12个国家的354名初诊时不满18周岁的慢粒患者的情况，中位随访时间38个月。5年总体生存率为92%。对其中初诊慢粒慢性期、使用伊马替尼一线治疗

[26] Frédéric Millot 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67622.html>

[27] The International Registry for CML in Children and Adolescents

至少 12 个月的 91 名患儿进行分析，发现患者是否能在 12 个月获得完全细胞遗传学反应，与 Sokal 评分相关，高危组在 12 个月时获得完全细胞遗传学反应比例要显著低于中低危组，而中危和低危组并没有显著的差异。

德国的一项对 137 名患儿的研究^[28]证实了他们先前的一个发现，即 TKI 治疗会对儿童少年的身高发育产生不良影响，而且对青春前期使用 TKI 的患儿的影响最为显著，对青春期后身高发育已经基本结束的患者影响则不大。他们认为对儿童慢粒患者这是一项严重的不良反应，应在治疗过程中监测孩子的身高发育情况。



[28] Josephine Tabea Tauer 等，原摘要链接：<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper69554.html>



新阳光
信息手册 — CMI