

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.009

氟马替尼治疗 80 例慢性髓系白血病临床疗效与安全性分析*

耿应泽¹ 张燕^{2Δ} 王季石² 赵鹏² 李艳菊² 李梦醒² 卢英豪²

(1 贵州医科大学临床医学院 贵州 贵阳 550001;

2 贵州医科大学附属医院血液内科 / 贵州省造血干细胞移植中心 贵州 贵阳 550001)

摘要 目的:分析氟马替尼治疗慢性髓系白血病(CML)的临床疗效与安全性。**方法:**选取 80 例 CML 患者的临床资料,观察患者治疗后 3 个月、6 个月、12 个月完全血液学缓解(CHR)、主要分子学反应(MMR)、完全细胞遗传学反应(CCyR)。根据 Sokal 评分将患者分为低危组、中危组和高危组,分析各组最佳反应率。并记录患者不良反应情况。**结果:**患者治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 CHR 率、MMR 率、CCyR 率变化趋势均有显著性意义($P<0.05$)。低危组、中危组、高危组治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的最佳反应率差异均有显著性意义($P<0.05$)。大部分患者对氟马替尼耐受性好,主要发生为 I-III 级血液学不良反应和 I 级非血液学不良反应。**结论:**氟马替尼治疗 CML 患者,疗效良好,安全性可靠,患者血液学反应、分子学反应、细胞遗传学反应较好。

关键词:慢性髓系白血病;氟马替尼;疗效;安全性

中图分类号:R733.71 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4237-03

Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Flumatinib in the Treatment of 80 Cases of Chronic Myeloid Leukemia*

GENG Ying-ze¹, ZHANG Yan^{2Δ}, WANG Ji-shi², ZHAO Peng², LI Yan-ju², LI Meng-xing², LU Ying-hao²

(1 Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550001, China;

2 Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University/Guizhou Provincial Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Guiyang, Guizhou, 550001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical efficacy and safety of flumatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). **Methods:** The clinical data of 80 CML patients were selected, and complete hematologic response (CHR), major molecular response (MMR), complete cytogenetic response (CCyR) were observed at 3 months, 6 months and 12 months after treatment. Patients were divided into low risk group, medium risk group and high risk group according to the Sokal score, and the optimal response rate in each group was analyzed. The adverse reactions of patients were recorded. **Results:** There were significant differences in CHR rate, MMR rate and CCyR rate at 3 months, 6 months and 12 months after treatment ($P<0.05$). There were significant differences in the optimal response rate between the low risk group, the middle risk group and the high risk group at 3 months, 6 months and 12 months after treatment ($P<0.05$). Most patients had good tolerance to flumatinib, the main adverse reactions were grade I-III hematological adverse reactions and grade I non-hematological adverse reactions. **Conclusion:** Flumartinib has a good therapeutic effect and reliable safety in the treatment of CML patients. The patient has good hematological response, molecular response, and cytogenetic response.

Key words: Chronic myeloid leukemia; Flumatinib; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4237-03

前言

慢性髓系白血病(CML)主要是机体异常激活的酪氨酸激酶导致底物持续磷酸化,削弱受损细胞的黏附,造成细胞的增殖不受控制进而导致白血病发生^[1,2]。CML 全球发病率约为(1-2)/10 万,约占成人白血病的 15%^[3]。作为第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),伊马替尼可使 CML 患者的 10 年生存率达 85%~90%,但患者也面临不能耐受治疗、副作用大等问题^[4]。

Phillips LN^[5]等通过对服用伊马替尼的 CML 患者的疗效观察发现,25%的患者因药物毒性和/或反应不佳而停止伊马替尼治疗。二代 TKI 治疗伊马替尼不耐受的 CML 患者以及新诊断的 CML 患者取得较好的进展^[6]。因而推荐二代 TKI 用于 CML 患者的各期患者的一线 and 二线治疗已逐渐成为临床研究重点。氟马替在用于 CML 慢性期患者一线治疗中取得一定的疗效。本文回顾性分析 80 例氟马替治疗的 CML 患者的临床疗效,并分析用药安全性。

* 基金项目:贵州省卫生健康委员会课题研究项目(gzjwkj2020-1-079)

作者简介:耿应泽(1998-),男,在读硕士研究生,研究方向:血液疾病,E-mail: 13396155497@163.com

Δ 通讯作者:张燕(1972-),女,硕士,主任医师,研究方向:恶性血液病治疗,E-mail: zhangyang200110802@sina.com

(收稿日期:2024-04-24 接受日期:2024-05-20)

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月 -2023 年 1 月贵州医科大学附属医院 80 例 CML 患者临床资料。纳入标准:(1) 所有患者均为 CML 慢性期(CML-CP),符合《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2016 年版)》^[4];(2) 无认知障碍均配合治疗。排除标准:(1) 病例资料不完整;(2) 未严格执行治疗方案的患者;(3) 评价指标数据不完整的患者。

1.2 方法

患者均服用江苏豪森药业集团有限公司生产的甲磺酸氟马替尼 [规格:0.2 g (以甲磺酸氟马替尼计), 国药准字:H20190033]治疗,口服,1 次 /d,600 mg/d。治疗 12 个月。治疗中根据不良反应调整剂量。

1.3 观察指标

分析治疗后 3 个月、6 个月、12 个月患者完全血液学缓解 (CHR)、主要分子学反应 (MMR)、完全细胞遗传学反应 (CCyR)^[4]。(1)CHR 定义为:可触及的脾肿大已消失,降钙素原 $<450 \times 10^9/L$,外周血中无髓系不成熟细胞,嗜碱性粒细胞 <0.05 ,白细胞计数 $<10 \times 10^9/L$,无疾病的症状、体征。(2)MMR 定义为:BCR-ABLIS $\leq 0.1\%$ (ABL 转录本 $>10\ 000$)。(3)CCyR 定义为:Ph+ 细胞 0.00%。(4)剔除初诊数据不足不能进行 Sokal 评分^[4]的 11 例患者后,将剩余患者分为低危组 39 例

(Sokal 评分小于 0.8 分)、中危组 24 例(Sokal 评分在 0.8 到 1.2 分之间)、高危组 6 例(Sokal 评分大于 1.2 分)。统计各组治疗后最佳反应率。最佳反应定义为:治疗 12 个月后 BCR-ABL $\leq 0.1\%$,治疗 6 个月后 BCR-ABL $\leq 1\%$,治疗 3 个月后 BCR-ABL $\leq 10\%$ 。(5)记录用药期间出现的不良反应。

1.4 统计学处理

采用 Excel 建立数据库,导入 SPSS 27 统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,组内趋势变化采用 Cochran Armitage 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血液学缓解、分子学缓解、细胞遗传学缓解情况

治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的 CHR 率分别为 85.71% (32/35)、90.32%(28/31)、96.67%(29/30),上升趋势有显著性意义($P<0.05$)。治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的 MMR 率分别为 35.71%(15/42)、45.65%(21/46)、65.70%(25/38),上升趋势有显著性意义($P<0.05$)。氟马替尼治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的 CCyR 率为 81.25%(13/16)、90.90%(10/11)、100.00%(9/9),上升趋势有显著性意义($P<0.05$)。

2.2 最佳反应

低危组、中危组的最佳反应率随时间呈显著下降趋势($P<0.05$),经卡方检验,3 个组在治疗后的 3 个时间点,其最佳反应率差异都呈现显著性意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 最佳反应[%]

Table 1 The optimal response [%]

Groups	Optimal response			Cochran Armitage trend analysis	
	3 months after treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	Trend χ^2	P
Low risk group	96.00(24/25)	95.24(20/21)	36.84(7/19)	107.459	0.000
Medium risk group	90.00(9/10)	90.90(10/11)	42.86(3/7)	66.131	0.000
High risk group	100.00(2/2)	100.00(2/2)	100.00(2/2)	0.000	1.000
χ^2	11.389	9.403	101.172		
P	0.003	0.009	0.000		

2.3 不良反应

血液学不良反应:治疗 12 个月后,共计 51 例返院复查血液学,其不良反应如下:贫血发生率 7.84%(4/51),血小板减少发生率 13.73%(7/51),中性粒细胞减少发生率 17.65%(9/51)。血液学不良反应主要为 I-III 级不良反应。

非血液学不良反应:治疗后,共计 74 例返院复查患者(其中复查肝功能、肾功能 42 例)腹泻发生率 22.41%(13/74),肌痛的发生率为 21.62%(16/74),皮疹的发生率为 18.92%(14/74),乏力的发生率为 12.16%(9/74),恶心的发生率为 7.46%(7/74),肾功能异常发生率 14.29%(6/42),肝功能异常发生率 4.76%(2/42)。

3 讨论

TKI 的治疗已经改变 CML 患者的转归,同时 TKI 的治疗

使 CML 的治疗目标由获得 CCyR、MMR 缓解转变为延长生存期^[7]。研究显示,甲磺酸伊马替尼和新的 TKIs 以及异基因造血干细胞移植使慢性髓性白血病患者的预期寿命接近今天的普通人群^[8],但是仍然有患者在治疗过程中出现耐药等问题,且在进展期患者中出现耐药率更高^[9]。甲磺酸氟马替尼是我国研制的二代 TKI,对治疗 CML-CP 患者具有较好的作用^[9]。

本研究中,患者经治疗 12 个月后的 CHR 率高达 96.67%,提示了氟马替尼可有效改善 CML-CP 患者血液学情况。此外研究表明^[10,11],早期 CML-CP 患者如获得较深的分子学反应表明其预后良好,TKI 治疗后 BCR-ABL 转录水平降低,可提高总生存率,并降低疾病进一步发展的风险。本研究氟马替尼治疗后 6 个月、12 个月 MMR 率分别为 45.65%、65.70%,表明氟马替尼比部分其他二代 TKI 具有更好的分子学缓解率。可能与患者服药依从性相对较好,避免自行减量或者停药进而有助于

获得较好的疗效有关。有研究显示^[12],在至少 12 个月的随访后,达沙替尼治疗 CML 患者的 CCyR 应答率为 77%。本研究中氟马替尼治疗 3、6、12 月时的 CCyR 率较高的原因可能是返院复查患者依从性较高,但在 12 月时,仅有 9 例患者完成了细胞遗传学检测,故该细胞遗传学数据也存在着样本量不足的缺点。可能是一部分患者初始治疗获得较好的治疗效果后,会出现随访不及时情况,服药依从性也难以保证。此外本研究也发现,低中危组在治疗后 3~6 月时保持较高的最佳反应率,说明氟马替尼治疗 CML 患者的疗效较好。目前 CML 患者的管理趋向于慢性病管理,对患者的指导教育是治疗中很重要的一部分^[13]。本研究结果也显示,氟马替尼治疗 CML 患者安全性良好。治疗初期主要血液学不良反应为中性粒细胞减少、贫血,血小板,集中在 I-III 级,非血液学不良反应主要为 I 级。本研究也发现大部分患者出现不良反应集中在开始服药时,且大多不需停药或药物干预,而 TKI 不良反应导致死亡的病例也少有报道。

综上所述,对于治疗 CML 患者,选择氟马替尼可获得良好的早期临床疗效,患者的 CHR 率、MMR 率和 CCyR 率均呈现出积极的改善趋势,且安全性可靠,氟马替尼有望成为 CML 治疗领域的重要药物之一。

参考文献(References)

- [1] 郑一敏,刘晶晶,胥秀英,等.慢性髓性白血病发病机制及药物研究进展[J].重庆理工大学学报(自然科学版),2021,35(9):204-213.
- [2] Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future [J]. Cells, 2021, 10(1): 117.
- [3] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring [J]. Am J Hematol, 2022, 97(9): 1236-1256.
- [4] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(8):633-639.
- [5] Phillips LN, Hijiya N. Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond for Chronic Myeloid Leukemia in Children [J]. Paediatr Drugs, 2021, 23(3): 241-251.
- [6] Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2022, 97(11): 1419-1426.
- [7] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL[J]. Leukemia, 2023, 37(3): 617-626.
- [8] 李子郁,张梦雨,张小帅,等.伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者获得分子学反应的临床预测模型 [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(2): 106-111.
- [9] 郭勇鑫,陆天,陈文明,等.氟马替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受慢性粒细胞白血病的效果及安全性 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(1): 45-50.
- [10] 杨文蓓.原研伊马替尼转换国产伊马替尼胶囊治疗慢性髓性白血病慢性期患者的疗效和安全性临床研究[D].安徽:安徽医科大学,2021.
- [11] 郑引索,田昱平,陈峰云,等.国产甲磺酸伊马替尼一线治疗慢性髓性白血病慢性期患者的临床效果及安全性分析[J].临床血液学杂志,2020,33(9):640-643.
- [12] Malkan UY, Haznedaroglu IC. Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors and cardiovascular system [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(12): 5493-5506.
- [13] Phillips LN, Hijiya N. Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond for Chronic Myeloid Leukemia in Children [J]. Paediatr Drugs, 2021, 23(3): 241-251.
- [14] 田帆.高血压脑出血患者预后与全身炎症指标相关性的研究[D].甘肃:兰州大学,2023.
- [15] 郭金赫,范祥.醒脑静注射液治疗脑出血研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 450-453.
- [16] 李嘉,王全力,刘亚坤,等.尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后临床研究[J].中国药业,2021,30(8):36-39.
- [17] 白万胜,黎柏源,赵永博,等.基质衍生因子 1 诱导高血压脑出血患者内皮祖细胞增殖迁移的机制[J].中华实验外科杂志,2014,31(11):2582-2584.

(上接第 4226 页)

- [8] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [9] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1091-1096.
- [10] 邱锋,费智敏,蔡佩浩,等.神经导航辅助下神经内镜血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效及预后的影响因素分析[J].现代生物医学进展,2024,24(7):1271-1275.