

# 慢性髓性白血病患者服用酪氨酸激酶抑制剂期间发生的严重血液学不良反应及其对治疗反应的影响

于露 秦亚溱 赖悦云 石红霞 黄晓军 江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044

通信作者:江倩,Email:jiangqiandr@outlook.com

**【摘要】** 目的 评估慢性髓性白血病(CML)初诊患者酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一线治疗中严重的白细胞和(或)血小板减少的发生率、相关因素及其对治疗反应及生存的影响。方法 回顾性分析2001年1月至2018年1月诊治的初诊CML慢性期(CP)或加速期(AP)连续病例资料。结果 共收集855例患者的数据,其中523例(61.2%)为男性,中位年龄39(14~87)岁。CP患者744例(87.0%),AP患者111例(13.0%)。一线服用伊马替尼749例(87.6%),尼洛替尼93例(10.9%),达沙替尼13例(1.5%)。137例(16.0%)在中位1.0(0.1~7.0)个月时发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少,持续0.6(0.3~6.5)个月。多因素分析显示,女性( $OR = 1.5, 95\% CI 1.0 \sim 2.2, P = 0.033$ )、诊断时 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ ( $OR = 1.9, 95\% CI 1.3 \sim 2.8, P = 0.001$ )、CP-Sokal高危( $OR = 2.2, 95\% CI 1.2 \sim 3.9, P = 0.005$ )和原始细胞增多型AP( $OR = 5.1, 95\% CI 1.9 \sim 13.3, P = 0.001$ )与 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的发生显著相关。与未发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少相比,发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少且停药 $> 2$ 周与较低的完全细胞遗传学反应率( $OR = 0.4, 95\% CI 0.3 \sim 0.6, P < 0.001$ )显著相关;发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少,无论停药是否 $> 2$ 周,均与较低的主要分子学反应率( $OR = 0.3, 95\% CI 0.2 \sim 0.5, P < 0.001$ ;  $OR = 0.7, 95\% CI 0.5 \sim 1.0, P = 0.036$ )和MR4.5率( $OR = 0.2, 95\% CI 0.1 \sim 0.5, P = 0.002$ ;  $OR = 0.7, 95\% CI 0.4 \sim 1.1, P = 0.110$ )相关,但不影响疾病进展和生存。结论 严重的白细胞和(或)血小板减少是TKI治疗中常见的不良反应,女性、诊断时 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ 和CP-Sokal高危、原始细胞增多型AP是严重的白细胞和(或)血小板减少发生的高危人群。发生严重的白细胞和(或)血小板减少降低了TKI治疗中的细胞遗传学和分子学反应率。

**【关键词】** 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 酪氨酸激酶抑制剂; 血液学不良反应

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.004

## Severe hematologic toxicity and its impact on treatment response in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy

Yu Lu, Qin Yazhen, Lai Yueyun, Shi Hongxia, Huang Xiaojun, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqiandr@outlook.com

**【Abstract】 Objectives** To explore the incidence and factors of severe leukopenia and/or thrombocytopenia in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia (CML) to probe their impacts on cytogenetic and molecular responses, progression free survival (PFS) and overall survival (OS). **Methods** Data of newly diagnosed patients with CML in the chronic phase (CP) and/or accelerated phase (AP) were retrospectively collected and analyzed. **Results** 855 CML patients [including 744 (87%) in the CP and 111 (13.0%) in the AP] were included in this study. 523 (61.2%) patients were male with a median age of 39 years (range, 14 – 87 years). 749 (87.6%) patients received imatinib, 93 (10.9%) nilotinib, and 13 (1.5%) dasatinib, respectively as front-line therapy. At a median treatment of 1 month (range, 0.1 – 7.0 months), 137 (16.0%) developed  $\geq$ grade 3 leukopenia and/or thrombocytopenia and recovered 0.6 month (range, 0.3 – 6.5 months). Multivariate analysis showed that female gender ( $OR = 1.5, 95\% CI 1.0 - 2.2, P = 0.033$ ),  $WBC \geq 100 \times 10^9/L$  ( $OR = 1.9, 95\% CI 1.3 - 2.8,$

$P=0.001$ ), CP in Sokal high-risk ( $OR=2.2$ , 95%  $CI$  1.2 – 3.9,  $P=0.005$ ), AP with  $\geq 15\%$  blast cells in blood or bone marrow ( $OR=5.1$ , 95%  $CI$  1.9 – 13.3,  $P=0.001$ ) were factors associated with higher incidence of  $\geq$ grade 3 leukopenia and / or thrombocytopenia. Severe leukopenia and / or thrombocytopenia with time of drug discontinuance  $>2$  weeks was associated with lower probabilities of achieving complete cytogenetic ( $OR=0.4$ , 95%  $CI$  0.3 – 0.6,  $P<0.001$ ), severe leukopenia and / or thrombocytopenia, no matter the time of drug discontinuance  $>2$  weeks or  $\leq 2$  weeks, were associated with lower probabilities of achieving major molecular responses ( $OR=0.3$ , 95%  $CI$  0.2 – 0.5,  $P<0.001$ ;  $OR=0.7$ , 95%  $CI$  0.5 – 1.0,  $P=0.036$ ) and MR4.5 ( $OR=0.2$ , 95%  $CI$  0.1 – 0.5,  $P=0.002$ ;  $OR=0.7$ , 95%  $CI$  0.4 – 1.1,  $P=0.110$ ); however, those had no impacts on PFS and OS. **Conclusions** Severe leukopenia and/or thrombocytopenia were common adverse events during TKI therapy. Female patients, WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$  at diagnosed, CP in Sokal high-risk, CML-AP with  $\geq 15\%$  blast cells in blood or bone marrow were at high risk for higher incidence of severe leukopenia and/or thrombocytopenia. Those severe adverse events had impacts on lower cytogenetic and molecular response.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic, BCR- ABL (+); Tyrosine kinase inhibitors; Hematologic toxicity

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81770161)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.004

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)极大改善了慢性髓性白血病(CML)患者的生存期<sup>[1-3]</sup>,尽管TKI耐受性良好,但仍存在不良反应,其中血液学不良反应即是常见不良反应之一<sup>[4-9]</sup>。严重的白细胞(或中性粒细胞)和(或)血小板减少可致感染或出血,从而可能影响总体疗效,甚至危及生命,是CML患者TKI减停药的重要参考指标,自TKI问世后受到广泛关注<sup>[4,6,9-10]</sup>。国内外有多项研究报道了TKI所致血液学不良反应的发生率<sup>[4-8,10-16]</sup>,少数国外研究关注了发生血液学不良反应的相关因素及其对治疗反应的影响<sup>[6]</sup>,但国内缺乏相关报道。为此我们回顾性分析本所近十多年来初发CML患者TKI一线治疗中发生的严重( $\geq 3$ 级)白细胞和(或)血小板减少,评估其发生率、相关因素及其对治疗反应和生存的影响。

## 病例与方法

### 一、病例

收集2001年1月至2018年1月诊断CML慢性期(CP)或加速期(AP),并于6个月内服用TKI作为一线治疗、在北京大学人民医院江倩大夫门诊规律诊疗的连续病例,其中TKI服用时间 $\geq 3$ 个月的患者纳入本项研究。收集患者初诊时的人口学特征、血细胞计数、外周血和骨髓中原始细胞和嗜碱性粒细胞比例、脾脏大小、诊断时疾病分期、CP患者的Sokal积分、TKI种类、剂量调整、转换,治疗中血细胞计数变化、细胞遗传学及分子学检测的结果。CML疾病分期采用MDACC标准<sup>[17]</sup>。采用美国国立卫生研究院/美国国家癌症研究所公布的常见毒

性标准CTCAE 4.03版本对TKI相关血液学不良反应中的白细胞和血小板减少进行分级。

### 二、治疗中的监测<sup>[18]</sup>

1. 血液学:治疗的前3个月,每1~2周进行1次血细胞计数及血涂片分类检测;治疗第3~6个月,每1~2个月检测1次;之后每3个月检测1次。

2. 细胞遗传学:采用骨髓标本,G显带法,每3个月进行1次检测,直至达到完全细胞遗传学反应(CCyR),之后每年检测1~2次。

3. 分子学:实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)法检测BCR-ABL转录本水平,采用外周血或骨髓标本,以ABL为内参基因,ABL拷贝数至少32 000。BCR-ABL转录本水平(%) = BCR-ABL拷贝数/ABL拷贝数 $\times 100\%$ ,以国际标准化(IS)数值表达。每3个月监测1次,获得主要分子学反应(MMR)后,每3~6个月监测1次。

### 三、评估指标及定义

1. 血液学不良反应:因为HGB不作为调整药物剂量的标准,故本研究只关注白细胞和(或)血小板减少。根据CTCAE 4.03版本,白细胞和血小板减少 $\geq 3$ 级分别定义为WBC  $< 2.0 \times 10^9/L$ 、PLT  $< 50 \times 10^9/L$ ,4级分别为WBC  $< 1.0 \times 10^9/L$ 、PLT  $< 25 \times 10^9/L$ 。

2. 治疗反应:根据《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)》<sup>[19]</sup>定义如下:①CCyR:Ph<sup>+</sup>细胞=0;②MMR:BCR-ABL<sup>IS</sup> $\leq 0.1\%$ (ABL转录本 $> 10\ 000$ );③MR4.5:BCR-ABL<sup>IS</sup> $\leq 0.0032\%$ (ABL转录本 $> 32\ 000$ )。

3. 疾病进展和生存:无疾病进展生存(PFS)期

定义为从开始TKI治疗直至进展到AP/急变期(BP)、任何原因所致的死亡或末次随访的时间。总生存(OS)期定义为开始TKI治疗直至因任何原因死亡或末次随访的时间。

#### 四、TKI剂量调整

根据欧洲白血病网推荐<sup>[4]</sup>和《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2011年版)》<sup>[20]</sup>,当发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)中性粒细胞和(或)血小板减少时停药,直至 $\leq 1$ 级后以原用药剂量重新开始治疗,如停药至恢复为 $\geq 1$ 级毒性时间超过2周,再次用药时剂量需减少1/4~1/3,如伊马替尼由400 mg/d减量为300 mg/d,尼洛替尼由600 mg/d减量为450 mg/d,达沙替尼由100 mg/d减量为50~70 mg/d。对于初诊为AP患者的治疗及剂量调整与CP患者一致。

#### 五、统计学处理

患者人口学及疾病特征采用描述性统计分析,连续性变量采用Mann-Whitney检验,二分类变量采用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法。单因素分析 $P < 0.2$ 的变量代入二元Logistic回归模型进行严重血液学不良反应相关因素的多因素分析。CCyR、MMR和MR4.5的获得可能性以及PFS和OS,采用Kaplan-Meier生存曲线进行分析、Log-rank检验进行比较,单因素分析 $P < 0.2$ 的变量代入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析均采用SPSS 22.0软件进行。

## 结 果

### 一、患者特征

共855例患者资料可供分析,其中523例(61.2%)为男性,中位年龄39(14~87)岁。初诊时中位WBC  $117.4(2.4 \sim 754.7) \times 10^9/L$ ,HGB 114(41~176)g/L,PLT  $405(16 \sim 4\ 094) \times 10^9/L$ ,外周血原始细胞比例中位0.01(0~0.28),外周血嗜碱性粒细胞比例0.05(0~0.58)。脾脏肿大470例(55.0%)。CP患者744例(87%),按Sokal积分分为未知79例(9.2%)、低危321例(37.5%)、中危213例(24.9%)和高危131例(15.3%);AP患者111例(13.0%),其中嗜碱性粒细胞增多型(外周血嗜碱性粒细胞 $\geq 0.20$ )90例(10.5%),原始细胞增多型(外周血或骨髓中原始细胞 $\geq 0.15$ )21例(2.5%)。一线服用伊马替尼749例(87.6%),二代TKI药物106例(12.4%),其中尼洛替尼93例(10.9%),达沙替尼13例(1.5%)。治疗中,92例(10.8%)患者因疗效不佳或

非血液学不良反应不能耐受,由伊马替尼更换为二代TKI,中位换药时间15(1~109)个月,因本研究主要关注一线TKI治疗相关血液学不良反应,换药后发生的血液学不良反应均未纳入分析。

### 二、严重白细胞和(或)血小板减少的发生情况

TKI一线治疗中,发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的患者共有137例(16.0%),其中白细胞减少34例(4.0%),血小板减少85例(9.9%),白细胞和血小板均减少18例(2.1%)。中位发生时间为用药1.0(0.1~7.0)个月,持续时间0.6(0.3~6.5)个月,所有患者均恢复为 $\leq 1$ 级毒性。101例(11.8%)因 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少停药,中位停药时间为0.5(0.1~3.0)个月。46例(5.4%)停药2周内恢复为 $\leq 1$ 级毒性者,恢复原药剂量。55例(6.4%)停药 $> 2$ 周恢复为 $\leq 1$ 级毒性者,恢复用药时予以减低起始剂量服药,中位0.7(0.2~22.8)个月后,除16例(1.9%)仍持续减量用药外,其余均恢复为原药剂量。

117例(15.6%)服用伊马替尼患者发生了 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少,发生的中位时间为用药1.0(0.1~7.0)个月,持续时间0.5(0.1~6.5)个月,其中29例(3.4%)为4级毒性。20例(2.3%)服用二代TKI患者发生了 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少,中位发生时间为用药1(0.2~3)个月,持续时间0.9(0.4~4.2)个月,其中11例(55.0%)为4级毒性。服用伊马替尼与二代TKI患者 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的总发生率( $P = 0.394$ )及发生时间( $P = 0.440$ )差异无统计学意义,但服用二代TKI患者4级毒性的发生率显著高于服用伊马替尼的患者( $P = 0.006$ ),持续时间显著长于服用伊马替尼的患者( $P = 0.045$ )。

在全部患者中分析与发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的相关因素,包括性别、疾病分期与分层、诊断时WBC、诊断时HGB、有无合并症、诊断至服用TKI间隔、TKI用药种类,单因素分析结果见表1。多因素分析显示,女性( $OR = 1.5, 95\% CI 1.0 \sim 2.2, P = 0.033$ )、诊断时WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$ ( $OR = 1.9, 95\% CI 1.3 \sim 2.8, P = 0.001$ )、CP-Sokal高危( $OR = 2.2, 95\% CI 1.2 \sim 3.9, P = 0.005$ )和原始细胞增多型AP( $OR = 5.1, 95\% CI 1.9 \sim 13.3, P = 0.001$ )与 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的高发显著相关。由于Sokal积分计算中包含年龄,因此我们未将年龄作为变量纳入分析。当将年龄作为变量纳入Logistic回归模型进行多因素分析时,年龄并不是严重白细胞

**表1** 影响慢性髓性白血病初诊酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一线治疗患者发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少单因素分析结果

因素	例数	发生例数 (%)	$\chi^2$ 值	P值
性别			4.270	0.039
男	523	73(14.0)		
女	332	64(19.3)		
疾病分期与分层			22.593	<0.001
慢性期				
未知	79	11(13.9)		
Sokal低危	321	33(10.3)		
Sokal中危	213	36(16.9)		
Sokal高危	131	31(23.7)		
加速期				
嗜碱性粒细胞增多型	90	18(20.0)		
原始细胞增多型	21	8(38.1)		
诊断时WBC			13.592	0.002
未知	19	6(31.6)		
$<100 \times 10^9/L$	375	42(11.2)		
$\geq 100 \times 10^9/L$	561	89(19.3)		
诊断时HGB			10.046	0.007
未知	14	4(28.6)		
$<120 \text{ g/L}$	479	91(19.3)		
$\geq 120 \text{ g/L}$	362	39(11.0)		
有无合并症			0.182	0.680
有	243	41(16.9)		
无	612	96(15.7)		
诊断至服用TKI间隔			0.029	0.866
$\leq 2$ 个月	771	123(16.0)		
$> 2$ 个月	84	14(16.7)		
TKI用药			0.728	0.394
伊马替尼	749	117(15.6)		
二代TKI	106	20(18.9)		

和(或)血小板减少发生的影响因素。

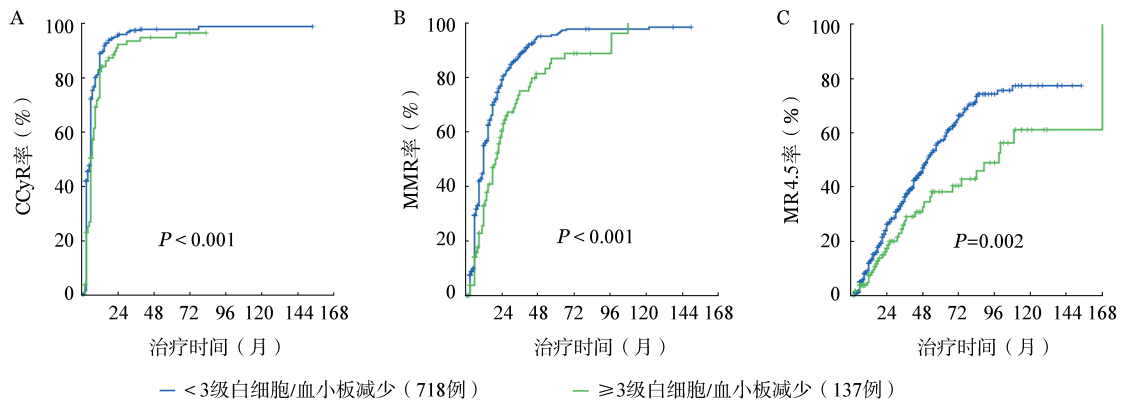
三、严重白细胞和(或)血小板减少对治疗反应

和预后的影响

1. 细胞遗传学和分子学反应:中位治疗44(3~197)个月,可评估患者中,90.9%(753/828)累计获得CCyR,中位获得时间为6(3~158)个月;77.7%(642/826)累计获得MMR,中位获得时间为11(3~122)个月;40.2%(332/826)累计获得MR4.5,中位获得时间为24(3~168)个月。发生严重白细胞和(或)血小板减少的患者5年CCyR率(86.3%对91.7%, $P < 0.001$ )、MMR率(81.1%对89.9%, $P < 0.001$ )和MR4.5率(23.5%对38.3%, $P = 0.002$ )显著低于未发生者(图1)。

分析获得细胞遗传学和分子学反应的影响因素,变量包括是否发生严重白细胞和(或)血小板减少、性别、疾病分期与分层、诊断时WBC、诊断时HGB、有无合并症、诊断至服用TKI间隔、TKI用药种类。多因素分析显示,发生严重白细胞和(或)血小板减少与较低的CCyR、MMR和MR4.5率显著相关。此外,男性、Sokal中/高危的CP患者、诊断时 $WBC \geq 100 \times 10^9/L$ 、 $HGB < 120 \text{ g/L}$ 、诊断至服用TKI间隔 $> 2$ 个月或服用伊马替尼,也与较低的细胞遗传学和分子学反应率显著相关(表2)。

2. 疾病进展与生存:随访期间,49例患者在中位12(3~114)个月出现了疾病进展,其中25例(2.9%)在20(3~114)个月时死亡,2例死于脑出血,其余均死于AP或BP。49例疾病进展的患者中,10例(20.4%)在TKI治疗期间出现过 $\geq 3$ 级的血液学不良反应。患者5年PFS和OS率分别为93.3%和95.1%。单因素分析显示,严重的白细胞和(或)血小板减少发生与否不影响PFS率( $P = 0.322$ )和OS率( $P = 0.309$ )(图2),故未进行多因素分析。



A:对完全细胞遗传学反应(CCyR)的影响;B:对主要分子学反应(MMR)的影响;C:对MMR4.5的影响

**图1** 酪氨酸激酶抑制剂一线治疗中发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少对慢性髓性白血病患者治疗反应的影响

表2 影响慢性髓性白血病患者治疗反应的多因素分析结果

因素	CCyR			MMR			MR4.5		
	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值	OR	95% CI	P值
男性				0.7	0.6~0.8	<0.001	0.6	0.5~0.8	<0.001
疾病分期与分层			0.025			0.006			
CP-Sokal 低危(参考组)									
CP-Sokal 未知									
CP-Sokal 中危	0.8	0.7~1.0	0.023	0.8	0.6~1.0	0.033			
CP-Sokal 高危	0.7	0.5~0.8	0.001	0.7	0.5~0.9	0.004			
AP 嗜碱细胞增多型									
AP 原始细胞增多型									
诊断时 WBC $\geq 100 \times 10^9/L$	0.8	0.6~0.9	0.001	0.7	0.5~0.8	<0.001	0.5	0.4~0.6	<0.001
诊断时 HGB < 120 g/L	0.9	0.7~1.0	0.072	0.6	0.5~0.8	<0.001	0.6	0.5~0.9	0.002
服用伊马替尼	0.6	0.4~0.7	<0.001	0.6	0.5~0.7	<0.001	0.7	0.5~0.9	0.022
诊断至 TKI 治疗 > 2个月	0.7	0.6~0.9	0.013	0.7	0.5~0.9	0.006			
血液学不良反应									
未发生 $\geq 3$ 级白细胞/血小板减少(参考组)									
发生 $\geq 3$ 级白细胞/血小板减少但停药 $\leq 2$ 周				0.7	0.5~1.0	0.036	0.7	0.4~1.1	0.110
发生 $\geq 3$ 级白细胞/血小板减少且停药 > 2周	0.4	0.3~0.6	<0.001	0.3	0.2~0.5	<0.001	0.2	0.1~0.5	0.002

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;CP:慢性期;AP:加速期;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

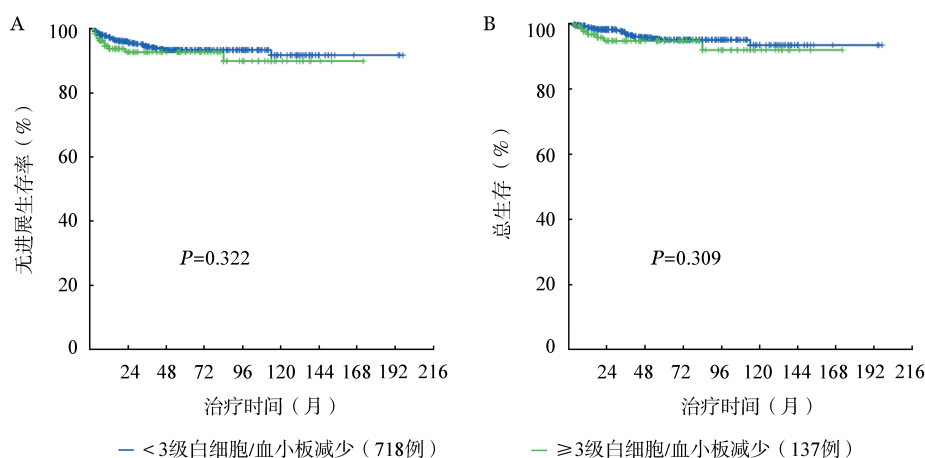


图2  $\geq 3$ 级WBC和(或)PLT减少对慢性髓性白血病患者无进展生存(A)及总生存(B)的影响

## 讨 论

本研究回顾性分析初诊CP和AP患者一线TKI治疗后严重白细胞和(或)血小板减少的发生情况,16%的患者在服药1.0(0.1~7.0)个月时发生 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少,持续0.6(0.3~6.5)个月,经停药后恢复。与伊马替尼相比,二代TKI所致的血液学不良反应更为严重和持久。女性、诊断时WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 、Sokal高危CP和原始细胞增多型AP与 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少的发生显著相关。严重的白细胞和(或)血小板减少显著降低了细胞遗传学和分子学反应,但不影响PFS和OS。

国际上报道的一线TKI治疗中, $\geq 3$ 级白细胞和

血小板减少的发生率在伊马替尼400 mg/d时分别为17%~24%和9%~14%<sup>[5,12-15]</sup>,尼洛替尼600 mg/d时分别为12%~15%和10%~15%<sup>[14-15]</sup>,达沙替尼100 mg/d时略有增加,分别为19%~21%和14%~19%<sup>[11,13,16]</sup>。本研究中服用二代TKI的患者比例偏低,总体 $\geq 3$ 级白细胞和(或)血小板减少发生率与国外报道相似,虽然伊马替尼与二代TKI发生率差异无统计学意义,但二代TKI所致的4级白细胞和(或)血小板减少比例更高、持续时间更长。因此,在使用二代TKI治疗中,需密切监测血细胞计数,警惕严重血液学不良反应的发生。

欧洲白血病网推荐(2016)<sup>[4]</sup>指出,TKI导致的血液学不良反应多发生在治疗的前几周或几个月,

经减量或停药后可恢复,并且3~4级血液学不良反应会随着治疗时间的延长而减轻,这与本研究的发现一致。许多研究证实,进展期患者在TKI治疗中血液学不良反应发生率更高<sup>[6, 21]</sup>。本研究结果显示,原始细胞增多型AP是发生 $\geq 3$ 级白细胞和血小板减少的独立危险因素,而且,即使是在CP, Sokal高危患者也比低、中危患者显著高发严重血液学不良反应。考虑这可能是由于原始细胞增多型AP和Sokal高危患者体内白血病负荷较高、正常造血克隆较少所致。本研究结果显示,诊断时高WBC与发生严重血液学不良反应相关也支持我们的推论。此外,我们还发现,女性与发生 $\geq 3$ 级白细胞和血小板减少显著相关。曾有报道,服用TKI患者中,女性血药浓度高于男性<sup>[22]</sup>。这可能是女性高发血液学不良反应的一种解释。

TKI治疗过程中出现血液学不良反应主要有以下原因:①治疗过程中,异常的Ph<sup>+</sup>白血病细胞克隆和正常造血均会受到抑制,这在诊断初期尤为明显<sup>[23]</sup>。当TKI抑制异常白血病细胞克隆后,正常的造血干/祖细胞需要时间恢复正常造血。②TKI在抑制BCR-ABL的同时,也会影响c-Kit基因、PDGFR基因、Src及相关激酶,而这些基因和相关激酶在正常造血细胞生长发育和关键信号转导中起到重要作用<sup>[24]</sup>。

既往Sneed等<sup>[5]</sup>报道,发生血液学不良反应是获得CCyR的不利影响因素。本研究结果显示,发生 $\geq 3$ 级白细胞和血小板减少不仅与较低的CCyR率相关,还与较低的MMR率和MR4.5率相关。一方面,这可能是由于发生3/4级血液学不良反应后,TKI常被迫减量或暂停,导致治疗反应的下降;另一方面,TKI治疗CML获得治疗反应是由于抑制了异常的Ph<sup>+</sup>细胞克隆,使正常造血细胞重新恢复造血,治疗过程中出现严重血液学不良反应的患者,可能本身骨髓中残留的正常造血干/祖细胞较少,因此其获得治疗反应的速度慢于不发生严重血液学不良反应的患者。

本研究为回顾性研究,由于二代TKI在国内上市较晚,且尼洛替尼国内获批适应证为一线和二线治疗,达沙替尼适应证为二线治疗,因此本研究中服用二代TKI作为一线治疗的患者相对较少。研究人群中AP患者,尤其是原始细胞增高型AP患者例数相对较少,可能会对分析结果造成一定影响。此外,很少数的患者在疗效不佳或不能耐受时发生了换药,虽然换药多发生于治疗较长时间后,对血液

学不良反应影响较小,但可能会对细胞遗传学和分子学反应以及预后产生影响。

总之,初发CML患者一线TKI治疗中出现严重的白细胞和(或)血小板减少是较为常见的不良反应。女性、诊断时WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 和CP-Sokal高危、原始细胞增多型AP患者是严重的白细胞和(或)血小板减少发生的高危人群。发生严重的白细胞和(或)血小板减少降低了TKI治疗中的细胞遗传学和分子学反应率。

#### 参考文献

- [1] Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants[J]. *Leukemia*, 2017, 31(11): 2398-2406. DOI: 10.1038/leu.2017.253.
- [2] Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2851-2857. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- [3] Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(5): e186-193. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
- [4] Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8):1648-1671. DOI: 10.1038/leu.2016.104.
- [5] Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Cancer*, 2004, 100(1):116-121. DOI: 10.1002/cncr.11863.
- [6] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(9):645-652.
- [7] 王娟,高松坤,李珍,等.慢性粒细胞白血病435例甲磺酸伊马替尼治疗后血液学不良反应[J].*白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(8): 479-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.08.009.
- [8] 江倩,赵东陆,金洁,等.国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究[J].*中华血液学杂志*, 2015, 36(8):651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.005.
- [9] 于露,秦亚濠,江倩.真实世界中单中心慢性髓性白血病患者停药状况分析[J].*中华血液学杂志*, 2017, 38(9): 754-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.005.
- [10] 江倩,陈珊珊,江滨,等.甲磺酸伊马替尼治疗Ph阳性慢性髓性白血病慢性期引起的血细胞减少与遗传学疗效的关系[J].*北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(2):136-140. DOI: 10.3321/j.

- issn:1671-167X.2003.02.007.
- [11] Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (3):398-404. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4920
- [12] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11):994-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
- [13] Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120 (19):3898-3905. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410688.
- [14] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (24):2251-2259. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614.
- [15] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. *Blood*, 2015, 125 (18):2771-2778. DOI: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [16] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION) [J]. *Blood*, 2012, 119(5):1123-1129. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.
- [17] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (35):6041-6051. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
- [18] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 781-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [19] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001
- [20] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南(2011年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.06.015.
- [21] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2002, 99(6):1928-1937.
- [22] Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study [J]. *Blood*, 2008, 111 (8):4022-4028. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116475.
- [23] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7):472-480.
- [24] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells [J]. *Nat Med*, 1996, 2(5):561-566.

(收稿日期:2018-10-22)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

## 关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部