

慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择

罗咏梅^{1*}, 郑 筠^{2#}(1.四川省建筑医院药剂科, 成都 610050; 2.四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

中图分类号 R978.1¹;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3239-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.24

摘要 目的:为慢性粒细胞白血病患者治疗药物选择提供参考。方法:查阅国内外相关文献,综述分析已上市的临床用于治疗慢性粒细胞白血病的一线药物,包括酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼、帕纳替尼和非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱的标准使用剂量、药理学、毒副作用、药物禁忌、药物相互作用。结果:第一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼对未使用过其他酪氨酸激酶抑制剂治疗的初始患者有很好的疗效,但患者用药后很容易发生Bcr-Abl基因突变而耐受或者耐药。第二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,对伊马替尼产生耐受或者耐药的患者有较好的治疗效果,但是均对T315I突变无效。第三代酪氨酸激酶抑制剂帕纳替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,而且是目前唯一对T315I突变有效的已上市激酶抑制剂,但有严重的致血管阻塞、心脏衰竭和肝毒性的风险。另外,非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱主要用于难治性白血病患者。结论:在临床治疗中,应根据患者病情的发展阶段,用药、耐药情况及药物本身的疗效和毒副作用等综合评估,合理选择药物进行治疗,充分发挥药物疗效和提高药物使用安全性。

关键词 白血病; Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂;伊马替尼;达沙替尼;尼罗替尼;博舒替尼;帕纳替尼;高三尖杉酯碱

慢性粒细胞白血病(CML)是一种克隆性多能造血干细胞增生恶性疾病。CML在国内的发病率为0.36/10 000,多发于中年人,男女比例为1.6:1。其病程一般分为:慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP)。目前国内学者认为其主要发病机制为9号染色体长臂(9q34)上的Abl基因与22号染色体长臂(22q11)上的Bcr基因相互异位,形成了短于正常的22号染色体,即t(9; 22)q(34; 11),称为费城染色体(Ph)。该异常染色体上的Bcr-Abl融合基因是致病的分子基础,该基因的编码产物具有较强的酪氨酸激酶活性,使大量底物磷酸化,激活下游信号通路,干扰造血干细胞一系列的细胞增生、凋亡及黏附信号,导致血细胞过度增殖、凋亡受阻及不成熟细胞提前释放至外周血,进而引起CML的发生^[1-4]。

CML患者在给予化疗、干扰素 α 治疗和异基因干细胞移植等传统治疗后大多能够得到缓解,但很少能获得主要分子学缓解(MMR)。2001年首次报道了针对CML分子发病机制的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)——甲磺酸伊马替尼(Imatinib),将CML的治疗带入了分子靶向治疗阶段。目前,治疗

CML的首选药物是酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)。已经上市的治疗CML-CP的一线药物有伊马替尼、达沙替尼(Dasatinib)、尼罗替尼(Nilotinib)、博舒替尼(Bosutinib)和帕纳替尼(Ponatinib),其中伊马替尼及第二代TKIs,主要用于初始阶段患者的治疗。2012年,美国FDA批准了博舒替尼、帕纳替尼及非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱(Omacetaxine)用于难治性CML患者^[2-6]。本文对目前临床应用治疗CML几种药物的疗效及安全性等进行了综述分析。希望对临床治疗CML的药物选择有一定的参考作用。

1 伊马替尼

伊马替尼是苯胺嘧啶类Bcr-Abl TKI。2001年美国FDA批准伊马替尼用于治疗干扰素 α 治疗失败后处于CP和BP的CML的患者,它是第一个被批准用于治疗CML的TKI。2002年12月伊马替尼被批准作为CML初治患者的一线治疗药物,它能阻断磷酸腺苷(ATP)与Bcr-Abl酪氨酸激酶催化中心位点的结合,竞争性抑制Bcr-Abl自身磷酸化和底物磷酸化,即在信号转导途径的水平上,达到抑制细胞增殖和诱导细胞

- 2011, 25(5):596.
- [34] Yamamoto T. Animal model of systemic sclerosis[J]. *J Dermatol*, 2010, 37(1):26.
- [35] Alexandrescu DT, Bhagwati NS, Wiernik PH. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30(2):141.
- [36] Pedersen JV, Jensen S, Krarup-Hansen A, et al. Scleroderma induced by paclitaxel[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(6):866.
- [37] Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4):958.
- [38] Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(6):481.
- [39] Ersöz G, Vardar R, Akarca US, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22(5):494.
- [40] Borg FA, Isenberg DA. Syndromes and complications of interferon therapy[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1):61.
- [41] Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(5):547.
- [42] Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention[J]. *Drug Saf*, 2011, 34(5):357.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2014-01-13)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:028-83385891。E-mail:375641329@qq.com

通信作者:中级工程师。研究方向:抗肿瘤药物的合成与工艺。E-mail:dengqs73@163.com

凋亡的目的,起到治疗CML的作用^[2,7]。

1.1 标准剂量

伊马替尼作为治疗CML-CP的一线药物,成人推荐剂量为400 mg/d。在第二代TKIs出现前,对于使用标准剂量伊马替尼治疗失败的CML-CP患者,临床上通过提高伊马替尼剂量到600 mg或800 mg,使患者的病情得到缓解。尤其是细胞遗传学缓解失败患者增大剂量后能获得较高的完全细胞遗传学缓解(CCyR),但毒性也出现相应的增加。儿童推荐剂量为300 mg/m²(最大使用剂量为400 mg)。伊马替尼有时会引起肠胃炎。服用伊马替尼时应与食物和一大杯水一起服用,以减少胃肠道不良反应^[9]。

1.2 药效学

在IRIS(International Randomized Study of Interferon and STI571)试验中,伊马替尼确立了作为初始治疗CML的“黄金标准”。1 106例未接受过治疗的CML-CP患者随机接受干扰素 α 和低剂量的阿糖胞苷(IFN- α /Ara-C)的组合治疗或者单独400 mg/d剂量的伊马替尼治疗。19个月后,发现使用伊马替尼治疗效果要明显比IFN- α /Ara-C组合治疗效果好,伊马替尼治疗组CCyR率达到76.2%,而IFN- α /Ara-C治疗组CCyR率只有14.5%($P<0.001$)。使用伊马替尼治疗组的患者,只有14.3%因治疗失败或者副作用过大而停止继续治疗或转向其他治疗,而使用IFN- α /Ara-C组合治疗的患者,有89.2%的患者因治疗失败或者副作用过大,而停止继续治疗转向伊马替尼治疗^[9]。一份IRIS研究的8年跟踪报道显示:使用伊马替尼治疗,无事件生存率达到81%,无转化生存率达到92%,总生存率为93%(只考虑因CML死亡的情况);8年后,有55%的患者仍继续使用伊马替尼治疗,45%的患者因副作用过大或未达到预期效果或者其他原因而停止继续使用伊马替尼治疗。来自英国Hammersmith医院($n=204$)的一项研究报道了伊马替尼作为治疗CML-CP一线药物的合适剂量为400 mg/d。使用伊马替尼5年后,CCyR率达到82.7%,其中,25%的患者因副作用过大而停止继续使用伊马替尼治疗^[10]。为了尝试改善治疗效果,一家综合研究机构对114例受试者采用初始治疗剂量为800 mg/d的高剂量进行治疗,结果CCyR率达到90%,MMR率达63%^[11]。另外进行的3项临床试验对比研究了伊马替尼的标准剂量和高剂量的治疗效果。该项研究选择了476例患者,拟进行对药的优化和选择性研究。在最初6个月里,高剂量伊马替尼使用组的CCyR率和MMR率要明显比标准剂量使用组的好得多;然而,12个月后,两组的CCyR率和MMR率没有明显区别了。同样地在德国的一项CML的IV期临床试验中也表现出相同的情况,使用伊马替尼12个月后,高剂量(800 mg)伊马替尼的临床优势较标准剂量(400 mg)也不再明显^[12]。这些结果表明:在第二代TKI出现前,高剂量的伊马替尼在CML初治中可能有一定的效果。尽管使用高剂量的伊马替尼的副作用发生率增加了,但是适当地跟踪和处理副作用,或许能在一定程度上确保患者急需使用高剂量的伊马替尼治疗的安全。

1.3 毒副作用

伊马替尼的主要副作用有恶心、呕吐、腹泻、腹胀、消化不良、便秘、食道反流、口腔溃疡、肌痛、肌痉挛、关节肿胀、水潴留、疲劳、发热、畏寒、胃肠道出血、肿瘤内出血、败血症、肺炎、性功能障碍、肝坏死、单纯疱疹、带状疱疹、上呼吸道感染、胃肠炎、骨髓抑制、中性粒细胞减少、血小板减少、食欲减退、体重增加、脱水、高尿酸血症、低钾血症、低钠血症、抑郁、焦

虑、性欲降低、意识模糊、头痛、头晕、味觉障碍、失眠、感觉异常、嗜睡、周围神经病变、记忆损害、结膜炎、流泪增多、视物模糊、视网膜出血、青光眼、心力衰竭、心动过速、高血压、低血压、潮红、四肢发冷、呼吸困难、肝酶升高、皮肤干燥、毛发稀少、色素沉着。

1.4 药物禁忌

对该药物过敏者禁用该药,孕妇应避免使用该药。心力衰竭、嗜酸性心肌炎患者使用该药时应监控主要药物。

1.5 药物相互作用

伊马替尼能被CYP3A4酶降解。所以当共同使用CYP3A4抑制剂时能提高伊马替尼的血浆浓度。同理,作为CYP3A4诱导剂的物质可能提高或降低伊马替尼血浆浓度,诱导CYP3A4的复合治疗剂会降低伊马替尼血浆浓度^[13]。

2 达沙替尼

达沙替尼是第一个用于Bcr-Abl耐药的第二代TKI,属于噻唑酰胺类药物,它可以与活化或非活化状态下的Bcr-Abl融合基因的ATP结合位点结合,抑制蛋白的自身磷酸化和底物磷酸化,使Ph(+)细胞的增生受到抑制或者凋亡。其体外抑制活性是伊马替尼的300多倍,它可抑制大部分对伊马替尼耐药的Bcr-Abl变异,但是对T315I变异、F317V/L变异,及临床上一些罕见的变异无效,如T315A、V299L等^[14]。

2.1 标准剂量

由于达沙替尼的半衰期较短,最初被批准的使用剂量为每天2次。然而临床研究发现,每天1次的剂量有助于减轻药物的毒性,尤其是体液滞留及骨髓抑制(白细胞减少),同时治疗效果几乎不变。达沙替尼作为治疗CML-CP的成人推荐剂量为100 mg/d;对于效果不显著的患者,剂量也可增加到140 mg/d;对于晚期的CML使用剂量为140 mg/d。达沙替尼采用口服形式给药,用药期间禁忌葡萄柚汁类食物^[2,15]。

2.2 药效学

达沙替尼于2006年经美国FDA批准用于治疗不能耐受伊马替尼或对伊马替尼耐药的CML-CP、AP和BP患者^[2,16]。经过不同的单一药物随机试验表明,达沙替尼能使患者获得更好的CCyR和MMR。在一项活性研究试验中,对比了达沙替尼每天2次、每次70 mg的剂量,与800 mg高剂量的伊马替尼治疗对伊马替尼耐药的150名CML-AP患者。经过6年的临床试验,发现达沙替尼的疗效明显优于伊马替尼。随后又对达沙替尼的使用剂量进行了研究,发现每天1次、每次100 mg的使用剂量,与每天2次、每次70 mg的使用剂量的疗效相当,却可以明显地减少副作用的发生。基于此,达沙替尼治疗CML的标准剂量为每天1次、每次100 mg。患者的CCyR率达到48%(其中,44%的患者对伊马替尼耐药,67%的患者对伊马替尼耐受),并且2年的进展期存活率为80%,总生存率为91%^[17]。在一项III期临床试验中,对519例新确诊的CML-CP患者进行了达沙替尼100 mg/d的剂量与伊马替尼400 mg/d剂量的疗效对比研究^[18]。12个月后的临床数据显示达沙替尼的治疗效果明显优于伊马替尼[CCyR率(77% vs. 66%, $P<0.007$),MMR率(46% vs. 28%, $P<0.0001$)]。在安全性方面,两者都出现一定程度的骨髓抑制(白细胞减少)和胸膜积液,但是在其他副作用方面,达沙替尼的发生率要比伊马替尼低,如肌痉挛、骨髓抑制、胃肠道出血等。最近报道的一份为期2年的临床数据显示,达沙替尼和伊马替尼的有着相似的CCyR率(86% vs. 82%)。但是,达沙替尼表现出更深层次的MMR

率(17% vs. 8%)。使用达沙替尼的患者,治疗效果也较伊马替尼起效快,而且病情从CP转化为AP和BP的转化率也较伊马替尼慢^[19]。另一份36个月的临床数据显示,达沙替尼的CCyR率和MMR率分别为78%和76%,而伊马替尼的CCyR率和MMR率分别为58%和44%。

2.3 毒副作用

最常见的不良反应包括中性白细胞增多和骨髓抑制(白细胞减少),有10%~20%患者会犯有并发性的胸膜积液^[20]。其他严重的反应有颅内出血、QT延长、腹泻头疼。少数患者在肝功能试验中显示异常。而极少低血钙副作用也有报道,但是其并未证明会导致任何严重问题^[20]。

2.4 药物禁忌

对该药物过敏者禁用该药,应避免与抗血小板药物合用^[16]。

2.5 药物相互作用

体外研究表明,达沙替尼是CYP3A4的底物。达沙替尼与强效抑制CYP3A4的药物(例如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、泰利霉素)同时使用可增加达沙替尼的暴露。因此,患者用药期间,不推荐经全身给予强效CYP3A4抑制剂^[13]。

3 尼罗替尼

尼罗替尼是第二代TKI,属于氨基吡咯嘧啶类药物,结构上为伊马替尼的衍生物,是一种高亲和力的以氨基嘧啶为基础的ATP竞争性抑制剂。它仅与Bcr-Abl不活跃构象相结合从而防止活跃构象发生改变。其体外抑制活性是伊马替尼的30倍,尼罗替尼对大多数伊马替尼的耐药突变有效,如F317L、V299L和T315A突变,但不能抑制T315I、E255K和Y253突变^[21]。

3.1 标准剂量

尼罗替尼作为治疗CML-CP的一线药物,成人推荐剂量为每次300 mg,每天2次,每12 h服用1次。对于有耐药情况的患者,剂量可增加到每次400 mg,每天2次,饭前1 h或饭后2 h后服用。用药期间禁忌葡萄柚汁类食物。

3.2 药效学

尼罗替尼于2007年经美国FDA批准上市,用于治疗对伊马替尼耐药的患者。一项由321例患者参加的Ⅱ期临床试验表明:在使用尼罗替尼24个月后,约60%的患者获得主要细胞遗传学缓解(MCyR),44%的患者获得CCyR,而且总生存率为87%^[22]。在一项Ⅲ期临床试验中,对846名新确诊CML患者进行了尼罗替尼疗效和安全性评价^[23-25]。试验与400 mg标准剂量的伊马替尼作对比。试验分为3组,第一组使用每次300 mg、每天2次剂量的尼罗替尼($n=282$),第二组使用剂量为每次400 mg、每天2次($n=281$),第三组为每次400 mg、每天1次剂量的伊马替尼($n=283$)。12个月后,3个组的主要指标MMR率分别为44%、43%、22%($P<0.001$),尼罗替尼的MMR明显优于伊马替尼;CCyR率分别为80%、78%、65%,尼罗替尼的CCyR也明显优于伊马替尼;而且病情从CP转化为AP或者BP的转化率要较伊马替尼低(0.7%、1.1%、4.2%)。经该临床试验3年后,证实了患者对尼罗替尼有更好的MMR,而副作用与伊马替尼相近,或者更小。另外对尼罗替尼的早期(3个月)疗效也作了评价,发现尼罗替尼在使用3个月后,要比伊马替尼见效快。

3.3 毒副作用

尼罗替尼血液学主要毒性是骨髓抑制,包括血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血,最常见的与药物相关的非血液

学不良反应是皮疹、瘙痒、恶心、头痛、疲劳、便秘、呕吐、腹泻、腹痛、乏力、肌痛、肌痉挛等。另外,尼罗替尼有黑框警告,可能引起QTc间隙延长和猝死;在极少数情况下也可能出现外周血管方面的疾病和心脏功能障碍^[26]。

3.4 药物禁忌

患有QT综合征者、异常低钾血或低镁血者及对本品过敏者应慎用该药。

3.5 药物相互作用

CYP3A4酶能促进尼罗替尼的代谢,所以在用药期间,应避免同时使用强效CYP3A4抑制剂^[13]。

4 博舒替尼

博舒替尼是第二代TKI抑制剂。它能抑制除T315I和V299L突变的大多数对伊马替尼耐药的Bcr-Abl突变。

4.1 标准剂量

博舒替尼于2012年经美国FDA批准用于对先前治疗已产生耐药或者耐药的CML患者。成人推荐剂量为每日1次、每次500 mg。对于耐药严重的患者,剂量可适当增加到600 mg/d。博舒替尼片采用口服给药。

4.2 药效学

在最近报道的一项关于博舒替尼Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,向288例对伊马替尼不耐受($n=88$)或产生耐药($n=200$)的CML-CP患者给予博舒替尼治疗方案。2年后,53%的患者获得MCyR,41%的患者获得CCyR,2年无进展生存期和总生存期分别为79%和92%^[27]。对118名伊马替尼、尼罗替尼和达沙替尼治疗都失败的CML患者使用博舒替尼治疗28.5个月后,有32%的患者获得MCyR,24%的患者获得CCyR。博舒替尼对在使用达沙替尼和尼罗替尼治疗引起的多种Abl突变也同样有效^[28]。在一项Ⅲ期临床试验中,对新确诊的502例CML-CP患者进行了临床试验,博舒替尼的剂量为500 mg/d($n=250$),对照品伊马替尼的剂量为400 mg/d($n=252$)。12个月后,两者的CCyR率比较接近(70% vs. 68%);然而,博舒替尼的MMR率达到41%,而伊马替尼为27%;而且,使用博舒替尼治疗的患者病情转化为AP或者BP的转化率比伊马替尼小(2% vs. 4%)^[29]。

4.3 毒副作用

博舒替尼最常见的副作用主要包括腹泻、肝毒性、骨髓抑制、恶心、呕吐、皮疹、浮肿等。

4.4 药物禁忌

对本品过敏者应禁用该药。孕妇及哺乳期妇女应避免使用该药。

4.5 药物相互作用

CYP3A4酶能促进尼罗替尼的代谢,所以在用药期间也应避免同时使用强效CYP3A4抑制剂。

5 帕纳替尼

帕纳替尼是第三代多靶点TKI,2012年12月经美国FDA批准上市,临床用于治疗携带有T315I突变阳性的成人CML(CP、AP和BP)或者携带有T315I突变阳性的费城染色体阳性急性淋巴细胞性白血病(Ph+ALL);还用于治疗成人未使用过其他TKIs治疗的CML和Ph+ALL。它是目前唯一对Bcr-Abl激酶T315I突变有效的上市药物^[30]。

5.1 标准剂量

帕纳替尼的推荐剂量为45 mg/d,采用口服给药。

5.2 药效学

在一项帕纳替尼治疗CML的I期临床试验中,有60例难治患者接受了治疗^[31]。其中,43名患者处于CP,12例患者携带有T315I突变。大部分患者此前都经历过2种或2种以上的TKIs治疗。试验显示,获得MCyR率为72%,CCyR率为63%,MMR率为44%。12例携带有T315I突变的患者,全部获得血液学缓解。92%的患者获得细胞学缓解(75% CCyR),MMR率为67%。在22例AP或者BP的CML患者中,有36%的患者获得主要血液学缓解,32%的患者获得MCyR。在II期试验中($n=449$),有46%的患者获得CCyR(包括携带有T315I突变的患者)。

5.3 毒副作用

帕纳替尼的说明书带有加黑框的警告,警示有致血管阻塞、心脏衰竭和肝毒性的风险。帕纳替尼最常见的非血液学不良反应($\geq 20\%$)有高血压、皮疹、腹痛、疲乏、头痛、皮肤干燥、便秘、关节痛、恶心和发热。血液学不良反应包括血小板减少症、贫血、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少和白细胞减少。

5.4 药物禁忌

无明显药物禁忌,但有肝功能障碍、心脏功能障碍及血栓患者应慎用该药。

5.5 药物相互作用

CYP3A4酶能促进帕纳替尼的代谢,所以在用药期间,应避免同时使用强效CYP3A4抑制剂。

6 高三尖杉酯碱

高三尖杉酯碱于2012年10月经美国FDA批准用于治疗成人CML。该药物的适应证是至少2个TKIs治疗后病情仍然发生恶化的患者。它是从三尖杉中分离出来的生物碱,是蛋白质转录抑制剂,与TKIs治疗CML的机制完全不一样。高三尖杉酯碱主要通过抑制氨酰基-tRNA对核糖的结合,从而抑制真核细胞的蛋白质合成^[32]。

6.1 标准剂量

高三尖杉酯碱应用方法为:皮下注射,每日2次,连续使用14 d,28 d为1个周期,直到血液学反应和白细胞计数恢复正常。随后只要患者继续临床受益,就改为每日2次,连续使用7 d,28 d为1个疗程^[33]。

6.2 药效学

在一项II期临床研究中,对62例已使用过2种TKIs治疗的难治患者,和60例已使用过3种TKIs治疗且已发生T315I突变株的难治患者,采用高三尖杉酯碱进行治疗。结果有77%的患者获得完全血液学缓解,23%的患者获得MCyR,16%的患者获得CCyR;平均病情无转化生存期为7.7个月。其中有70例患者处于AP期,结果有30%的患者有主要血液学缓解。两组的平均生存期分别为12.0、24.6个月^[33-34]。

6.3 毒副作用

在临床研究中最常见的血液学不良反应为血小板减少(76%)、中性粒细胞减少(44%)、贫血(39%),非血液学不良反应有发热、腹泻、恶心、全身无力、疲劳、注射部位反应。

6.4 药物禁忌

无明显药物禁忌,但未受控制的糖尿病患者应慎用该药。

6.5 药物相互作用

该药能引起骨髓抑制,当与抗凝血药阿司匹林及治疗糖尿病药物合用时应注意观察。

7 结语

以Bcr-Abl融合基因为靶标的TKIs在治疗CML方面取得了巨大的成功。但是在药物治疗过程中不可避免地会产生耐药突变,而且均有不同程度的毒副作用。第一代TKI伊马替尼对未使用过其他TKIs治疗的初始患者有很好的疗效,但是患者用药后很容易发生Bcr-Abl基因突变而耐受或者耐药。第二代TKIs达沙替尼、尼罗替尼、博舒替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,对伊马替尼产生耐受或者耐药的患者有较好的治疗效果,但是均对T315I突变无效。第三代TKI帕纳替尼对大部分Bcr-Abl基因突变有效,而且是目前唯一对T315I突变有效的已上市TKI,但有严重的致血管阻塞、心脏衰竭和肝毒性的风险。另外,非酪氨酸激酶抑制剂高三尖杉酯碱主要用于难治性CML患者。所以在临床治疗中,应根据患者病情的发展阶段,用药、耐药情况及药物本身的疗效和毒副作用等综合评估,合理选择药物进行治疗,充分发挥药物疗效和提高药物使用安全性。

参考文献

- [1] Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining[J]. *Nature*, 1973(5 405):290.
- [2] Jain P, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: overview of new agents and comparative analysis[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14(2):127.
- [3] 王伟, 邹志红. BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂的研究进展[J]. *东南大学学报:医学版*, 2010, 29(2):232.
- [4] 刘舒畅, 张健存, 陈赛娟. BCR-ABL蛋白激酶抑制剂的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2010, 41(4):293.
- [5] Shami PJ. How to choose frontline therapy for chronic myelogenous leukemia: so many drugs, not so many patients[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(1):112.
- [6] Marin D. Initial choice of therapy among plenty for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2012(1):115.
- [7] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14):1 031.
- [8] Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. *Cancer*, 2009, 115(3):551.
- [9] 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.
- [10] de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20):3 358.
- [11] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leu-

- mia receiving dasatinib therapy[J]. *Cancer*, 2009, 115(11):2 482.
- [12] Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, *et al.* Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):424.
- [13] Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, *et al.* Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib[J]. *Blood*, 2011, 117(8):e75.
- [14] Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, *et al.* Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations[J]. *Blood*, 2009, 114(10): 2 037.
- [15] Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, *et al.* Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 261.
- [16] Cortes J, Rousselot P, Kim DW, *et al.* Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis[J]. *Blood*, 2007, 109(8):3 207.
- [17] Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib[J]. *Haematologica*, 2010, 95(2):232.
- [18] 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, 362:2 260.
- [19] 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):1 123.
- [20] Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(4):351.
- [21] Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, *et al.* BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2011, 118(5):1 208.
- [22] Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, *et al.* Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results[J]. *Blood*, 2011, 117(4):1 141.
- [23] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, *et al.* Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up[J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2 197.
- [24] Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, *et al.* Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9):841.
- [25] 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):2 251.
- [26] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(5):337.
- [27] Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, *et al.* Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4 567.
- [28] 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):3 403.
- [29] 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):3 486.
- [30] O' Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, *et al.* AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(5):401.
- [31] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, *et al.* Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22):2 075.
- [32] Wetzler M, Segal D. Omacetaxine as an anticancer therapeutic: what is old is new again[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(1):59.
- [33] Cortes J, Lipton JH, Rea D, *et al.* Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation[J]. *Blood*, 2012, 120(13):2 573.
- [34] Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, *et al.* Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(5):350.

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-05-20)