

# 第二代酪氨酸激酶抑制剂治疗 伊马替尼失败的慢性髓性白血病

□北京大学血液病研究所 北京大学人民医院 江倩

20世纪80~90年代,慢性髓性白血病(CML)的首选治疗包括异基因造血干细胞移植(适于年轻、有HLA配型相合供者的患者)和干扰素±阿糖胞苷。2000年后,以伊马替尼为代表的第二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为CML的治疗带来了突破性进展。大规模前瞻性、随机的临床试验(IRIS研究)证实,伊马替尼400 mg/d作为初发CML慢性期(CP)的一线选择具有卓越疗效:预计8年总生存(OS)率为85%,若仅计算与CML相关的死亡,8年OS率可达93%。预计8年无事件生存(EFS)率和未进入加速期(AP)/急变期(BP)的无疾病进展生存(PFS)率分别为81%和92%。患者的生存期远高于干扰素±阿糖胞苷的历史对照。8年时,553例患者中83%获得完全细胞遗传学反应(CCR),连续进行分子学监测的98例患者中,86%获得了主要分子学反应(MMR)。治疗1年时获得CCR或MMR预示长期疾病稳定。并且,前3年内未发生事件或疾病进展者少有晚期复发或因不良反应终止服药者。但仍有小部分患者疗效不理想、丧失曾经获得的反应、进展到AP/BP或因不良反应而终止伊马替尼的治疗(Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, *et al.* 2009)。

伊马替尼耐药的定义是:伊马替

尼治疗3个月未能达到完全血液学缓解(CHR)、治疗6个月未能达到细胞遗传学缓解或治疗12个月未能达到主要细胞遗传学缓解(MCR),失去已经获得的CHR或细胞遗传学缓解、疾病进展或出现耐药的BCR-ABL激酶突变(Baccarani M, Saglio G, Goldman J, *et al.* 2009)。

伊马替尼不耐受的定义是:尽管采用了最佳支持治疗,在任何剂量和/或治疗期间,患者仍由于3级或4级不良事件的持续存在而中止伊马替尼治疗;或者,尽管采用了最佳支持治疗,与伊马替尼治疗相关的2级不良事件仍持续时间≥1个月,或反复发生超过3次,不论是否剂量减少或中止治疗。

CML患者伊马替尼耐药机制主要有BCR-ABL依赖的和非BCR-ABL依赖的两种。BCR-ABL依赖的机制包括BCR-ABL复制(或扩增)和BCR-ABL激酶结构域点突变。非BCR-ABL依赖的机制包括药物外流(如Pgp介导)、药物摄取(如hOCT1蛋白介导)、药物结合(如通过AGP)、药物浓度、其他信号旁路(如RAS/RAF/MEK激酶、PI3K/ERK、JAK/STAT、SRC家族激酶)的活化、表观遗传修饰(如I类和III类脱乙酰酶上调、组蛋白乙酰转移酶下调)等。

为克服伊马替尼耐药,新的、更为强效的第二代TKI应运而生,如在国

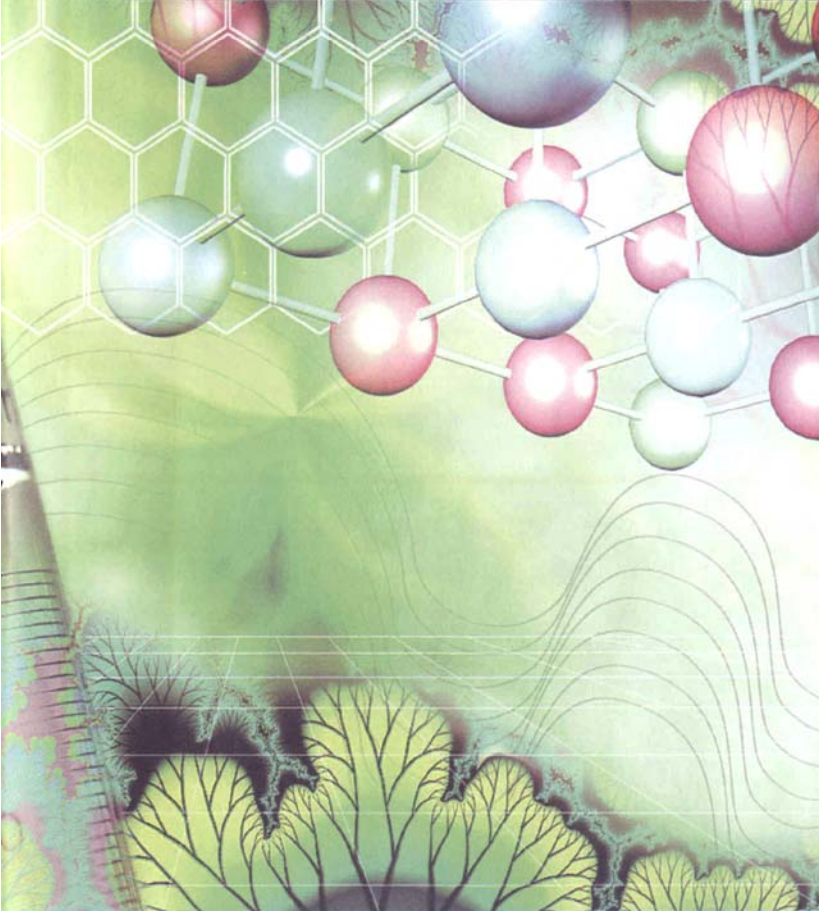
内外上市不久的尼洛替尼(Tasigna, 达希那)和近年已在欧美以及亚洲多数国家上市、国内尚处于临床试验阶段的达沙替尼。本文将重点综述这两种新药用于CML的前临床研究发现、药代动力学和临床试验结果。

## 尼洛替尼

### 1. 临床前研究

与伊马替尼相同,产自诺华公司的尼洛替尼,其设计的初衷是基于研发一种比伊马替尼更强力、更具选择性的TKI。伊马替尼与ABL激酶中ATP结合袋深入结合从而发挥药理的基础,有赖于伊马替尼化学结构上的甲基哌嗪基团与ABL激酶表面的部分疏水基团通过氢键相结合。尼洛替尼的化学名称:4-甲基-N-[3-(4-甲基-1-氢-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰胺单盐酸盐·一水合物。分子式: $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ ,分子量:583.99。化学结构与伊马替尼相似,见图1,但以氨基嘧啶替代甲基哌嗪,与ABL激酶之间,减少了的氢键结合,增加了亲脂性结合,大大提高了药物





与ABL激酶的粘附性。与伊马替尼相同，尼洛替尼仅能与无活性构型的BCR-ABL结合。

体外研究证实，尼洛替尼抑制BCR-ABL<sup>+</sup>细胞株增殖的活性较伊马替尼强10~30倍，此活性与诱导凋亡相关，但在≤100 nM的浓度下，不抑制正常髓系和红系祖细胞造血(Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, *et al.* 2005)。

尼洛替尼有效抑制伊马替尼耐药、表达除T315I以外的BCR-ABL点突变(E255V, F317L, M351T, F486S, G250E, M244V, L248R, Q252H, Y253H, E255K, E279K, E282D, V289S和L384M)的Ba/F3细胞增殖。尼洛替尼也高度抑制具有E255K, E255V, F317L, M351T和F486SBCR-ABL点突变细胞株的酪氨酸自身磷酸化，但不降低ABL或BCR-ABL的蛋白水平(Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, *et al.* 2005;

Weisberg E, Manley P, Mestan J, *et al.* 2006)。

此外，尼洛替尼较伊马替尼更强力地抑制PDGFR和c-kit激酶依赖的细胞增殖，而在≤3 000 nM的浓度下，对其他激酶无显著活性(O' Hare T, Walters DK, Deininger MW, *et al.* 2005)。动物模型研究发现，尼洛替尼对伊马替尼敏感和耐药的CML小鼠均呈现出显著的降低肿瘤负荷和延长生存时间的作用(Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, *et al.* 2005)。

## 2. 药代动力学

尼洛替尼的绝对生物利用度未知。T<sub>max</sub>为3 h。与食物同服时相比空腹服用时，C<sub>max</sub>和AUC分别高出112%和82%。进餐后30 min或2 h后服用，生物利用度分别增加29%和15%。通常在第8 d达到稳态。T<sub>1/2</sub>为17 h。约98%的尼洛替尼与血浆蛋白结合，表观分布容积为579 L。尼洛替尼极少透过血脑屏障。

尼洛替尼经肝脏代谢，主要代谢途

径是通过CYP3A4去甲基和羟基化，其代谢产物无显著药理作用。超过90%的剂量在7 d内消除，主要从粪便中，母体药物占68.5%，代谢产物占21.4%。4.5%从尿中排泄(Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* 2006)。

## 3. 临床试验结果

### (1) 有效性

正在进行的三项II期临床试验的结果确认了尼洛替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受BCR-ABL<sup>+</sup>CML慢性期、加速期和急变期的疗效(Kantarjian H, Giles F, Bhallaet KN, *et al.* 2009; le Coutre P, Giles F, Hochhaus A, *et al.* 2008; Giles F, Kantarjian H, le Coutre PD, *et al.* 2010)，见表1。尼洛替尼初始剂量为400 mg bid。允许将剂量增加至600 mg bid。患者中，70%以上为伊马替尼耐药者，且多为CML病史较长、伊马替尼600 mg/d或800 mg/d无效者。

对基线伴有BCR-ABL点突变的伊马替尼耐药的CML慢性期和加速期患者进行了尼洛替尼有效性的亚组分析显示，具有Y253H、E255K/V和F359C/V三种不敏感型突变患者的血液学、细胞遗传学和分子学反应显著低于其他类型突变和无突变者，OS率也明显降低，而后两组患者疗效相似。总之，尼洛替尼可使除Y253H、E255K/V和F359C/V以外的大多数具有BCR-ABL点突变的伊马替尼耐药患者显著受益(Branford S, Melo JV, Hughes TP, 2009)。

### (2) 安全性

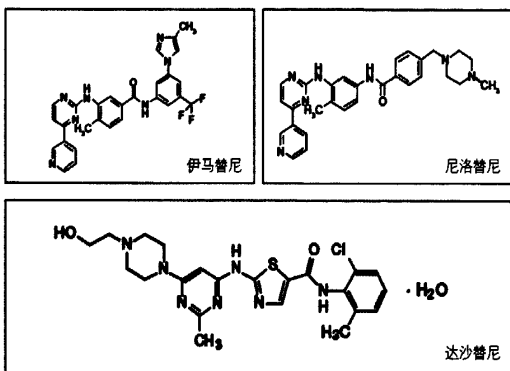
尼洛替尼3~4级血液学副作用在慢性期和加速期分别为：中性粒细胞减少：31%和42%，血小板减少：30%和42%，贫血：11%和27%。急变期血液学副作用更为突出。非血液学副作用不很常见且多为1~2级，如皮疹、乏力、瘙痒、头疼、肌肉痉挛和胃肠

“

为克服伊马替尼耐药，新的、更为强效的第二代TKI应运而生，如在国内外上市不久的尼洛替尼和近年已在欧美以及亚洲多数国家上市、国内尚处于临床试验阶段的达沙替尼。

”

图1.伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼的化学结构式



功能紊乱。3~4级的生化指标异常包括高胆红素血症7%~9%、脂肪酶升高18%、高血糖症13%和低磷血症15%~17%。尼洛替尼较少出现伊马替尼常见的体液潴留、体重增加和水肿等毒性。两药之间仅有微小的交叉不耐受性。因此，伊马替尼不耐患者亦可改用尼洛替尼。

(3)适应证

用于对既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的Ph<sup>+</sup>CML慢性期或加速期成人患者。

达沙替尼

1.临床前研究

达沙替尼是一种小分子多靶点激酶抑制剂。最初，施贵宝公司是将达沙替尼作为SRC家族激酶(FYN, YES, SRC和LYK)抑制剂研发的，后来发现它还抑制BCR-ABL、EPHA2、PDGFR和c-kit。此外，达沙替尼还可结合其

他酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸激酶，如分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和受体酪氨酸激酶，圆盘状受体1。达沙替尼的化学名称：N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]-2-甲基-4-噻唑基]氨基]-5-

噻唑甲酰胺一水合物。分子式： $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S \cdot H_2O$ ，分子量：506.02。

达沙替尼可与无活性和有活性的ABL激酶构型、通过ATP结合袋相结合。与伊马替尼相比，达沙替尼需要较少的ABL激酶上的结合点，但具备更强的亲和力。

体外研究中，达沙替尼抑制野生型BCR-ABL的活性是伊马替尼的325倍、尼洛替尼的16倍。在纳摩尔浓度下，达沙替尼成功抑制15种中的14种伊马替尼耐药的突变克隆(Shah NP, Tran C, Lee FY, *et al.* 2004; O' Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, *et al.* 2005)。与伊马替尼和尼洛替尼相同，达沙替尼不能克服T315I的突变耐药。达沙替尼抑制SRC( $IC_{50}$  0.5 nmol/L)的活性强于ABL( $IC_{50}$  1 nmol/L)，可抑制CML祖细胞BCR-ABL依赖的和BCR-ABL非依赖的SRC的活性(Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, *et al.* 2004)，以及下游信号传导途径。因此，达沙替尼是作为

ABL/SRC双重抑制剂发挥克服伊马替尼耐药的功的。并且，在缺乏细胞因子的条件下，达沙替尼可抑制CML祖细胞P-MAPK、P-AKT和P-STAT的水平(Konig H, Copland M, Chu S, *et al.* 2008)。另外，达沙替尼还抑制CML克隆形成细胞和长期培养启动细胞，但不显著影响CML CD34<sup>+</sup>细胞凋亡调节蛋白的水平。与伊马替尼相比，达沙替尼可以靶向较早期的CML祖细胞，但对CML原始的、静止期细胞和定向祖细胞无抑制作用。

2.药代动力学

$T_{max}$ 为0.5 h~6 h。剂量为15~240 mg/d时，AUC及体内消除参数与剂量存在线性相关， $T_{1/2}$ 为3 h~5 h。食物不明显影响药物的吸收。达沙替尼的表观分布容积为2505 L，显示药物在体内分布广泛。药物原形及其活性代谢产物血浆蛋白结合率分别为96%和93%。

达沙替尼主要在肝脏通过CYP3A4代谢，其代谢产物无药理作用。该药主要以代谢产物的形式通过粪便排出体外，少量从尿中排出。单次给药后约需10 d完全清除。达沙替尼可以透过血脑屏障，脑脊液中的药物浓度可达抗肿瘤水平。

3.临床试验结果

START(SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trials of dasatinib)项目，包括START-A(加速期，

■ 表1.尼洛替尼治疗伊马替尼失败的CML II期临床试验结果

| 疾病分期 | 例数  | CHR (%) | MCR (%) | CCR (%) | OS (%)  |
|------|-----|---------|---------|---------|---------|
| 慢性期  | 321 | 95      | 59      | 44      | 87 (2年) |
| 加速期  | 137 | 31      | 32      | 20      | 67 (2年) |
| 急变期  | 136 | 24      | 41      | 30      | 42 (1年) |

■ 表2.达沙替尼治疗伊马替尼失败的CML II期临床试验结果

| 疾病分期 | 剂量        | 例数  | CHR (%) | MCR (%) | CCR (%) | OS (%)  |
|------|-----------|-----|---------|---------|---------|---------|
| 慢性期  | 100 mg qd | 167 | 88      | 61      | 53      | 82 (4年) |
| 加速期  | 140 mg qd | 158 | 47      | 39      | 32      | 63 (2年) |
| 急髓变  | 140 mg qd | 75  | 17      | 28      | 17      | 24 (2年) |
| 急淋变  | 140 mg qd | 33  | 21      | 52      | 39      | 21 (2年) |

$n=107$ )、START-B (急髓变,  $n=109$ )、START-C (慢性期,  $n=387$ )、START-L (急淋变,  $n=84$ )和START-R (慢性期, 达沙替尼vs. 高剂量伊马替尼,  $n=101$  vs. 49), 确定了达沙替尼治疗伊马替尼耐药或不耐受的CML不同病期以及Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病的有效性与安全性, 其中, 伊马替尼耐药者效果差于不耐受者。前4项单臂、多中心II期临床试验的前期结果使得达沙替尼获得FDA的上市批准。上述临床试验中, 达沙替尼的初始剂量均为70 mg bid。疗效不佳且不良反应可耐受时, 剂量可增为100 mg bid。START-R试验中, 达沙替尼组患者比高剂量伊马替尼组获得了更高比例的CHR (93% vs. 82%)、MCR (52% vs. 33%)和CCR (40% vs. 16%),  $P$ 值均 $<0.05$ 。中位追踪15个月, 达沙替尼组患者比高剂量伊马替尼组较少发生治疗失败和疾病进展,  $P$ 值均 $<0.001$ , 但较多发生胸腔积液、浅表水肿、体液潴留和血细胞减少 (Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. 2007; Kantarjian

H, Pasquini R, Hamerschlag N, et al. 2007; Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. 2007; Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. 2008; Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. 2008)。

随后, 大规模的、随机的III期临床试验, 旨在比较每日单次给药与两次给药耐受性和疗效差别的剂量优化研究显示, 无论是慢性期 (100 mg qd vs. 50 mg bid vs. 140 mg qd vs. 70 mg bid,  $n=670$ )、加速期 (140 mg qd vs. 70 mg bid), 还是急变期 (140 mg qd vs. 70 mg bid), 单次给药比两次给药显示出更好的耐受性, 而疗效相当, 如慢性期: 100 mg qd比其他给药方式和剂量较少发生胸腔积液和血小板减少, 进展期: 140 mg qd比70 mg bid较少发生胸腔积液 (Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, et al. 2010; Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. 2009; Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. 2010)。最长为4年的追踪结果进一步确认了达沙替尼治疗伊马替尼失败CML各期患者的疗效, 见表。目前, 达沙替尼治疗CML的推荐剂量和给药方式: 慢性期 100 mg qd, 加速期和急变期 140 mg qd。

对基线伴有BCR-ABL点突变的伊马替尼耐药的CML各期患者应用达沙替尼的有效性分析显示, 具有F317L/I/V/C、V299L和T315A突变者疗效差。达沙替尼对P-Loop突变耐药者的效果显著优于尼洛替尼 (Branford S, Melo JV, Hughes TP. 2009)。

(1) 安全性

达沙替尼3~4级血液学副作用在慢性期 (100 mg qd)、加速期 (140 mg qd)和急髓变/急淋变 (140 mg qd) 分别为: 中性粒细胞减少: 36%、58%和77%/79%, 血小板减少: 23%、63%和78%/85%, 贫血: 13%、47%和74%/52%。非血液学副作用如体液潴留 (如胸腔积液)、头痛、腹泻、乏力、气短、骨骼/肌肉痛、恶心、皮疹、出血和粒缺发热等, 多为1~2级, 其中3~4级见于胸腔积液 (2%~7%)、腹泻 (2%~5%)、出血 (1%~9%)和粒缺发热 (1%~12%)。3~4级的生化指标异常包括低磷血症 (10%~18%)、低钾血症 (2%~15%)和低钙血症 ( $<1\%$ ~12%)。进展期患者不良反应发生率高、程度重。达沙替尼和伊马替尼之间无交叉不耐受性。因此, 伊马替尼不耐受患者亦可改用达沙替尼。

(2) 适应证

用于对既往治疗 (包括伊马替尼) 耐药或不耐受的Ph<sup>+</sup>CML慢性期、加速期或急变期成人患者, 以及对既往治疗耐药或不耐受的Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞成人患者。 (NCCN)



专家介绍

江倩, 医学博士, 硕士生导师, 北京大学人民医院血液病研究所主任医师, 长期从事血液系统疾病的临床研究工作, 已杂志发表论文10余篇, 参与编写学术专著5部。