

达沙替尼治疗不同临床分期慢性粒细胞白血病患者临床研究

代利霞,涂小琼,蔡冰冰

(湖北医药学院附属随州医院,湖北 随州,441300)

摘要: [目的] 探讨达沙替尼治疗不同临床分期慢性粒细胞白血病(CML)患者的临床疗效。[方法] 收集接受达沙替尼治疗的 CML 患者 84 例,其中慢性期(CP 组)51 例,加速期(AP 组)18 例,急变期(BP 组)15 例。比较 3 组的缓解情况、药物相关不良反应及生存情况。[结果] CP 组的完全血液学缓解(CHR)率、完全细胞遗传学反应(CCR)缓解率及主要分子生物学缓解(MMR)率分别为 92.16%、86.27%、78.43%,显著高于 AP 组的 72.22%、61.11%、44.44%和 BP 组的 66.67%、53.33%、40.00%(P 均 <0.05);CP 组的中位总生存(OS)时间、中位无复发生存(RFS)时间均显著长于 AP 组和 BP 组($P<0.05$);CP 组随访期内死亡率为 1.96%,显著低于 AP 组的 22.22%和 BP 组的 26.67%($P<0.05$);CP 组的Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应发生率为 13.73%,显著低于 AP 组的 38.89%和 BP 组的 46.67%($P<0.05$)。[结论] 达沙替尼治疗 CML 的疗效显著且安全性好,是治疗慢性期 CML 的优先治疗选择。

关键词: 慢性粒细胞白血病;达沙替尼;慢性期;加速期;急变期;临床疗效

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)10-0997-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B012

Clinical Efficacy of Dasatinib in the Treatment of Different Stages of Chronic Myelogenous Leukemia

DAI Li-xia, TU Xiao-qiong, CAI Bing-bing

(Suizhou Central Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical efficacy of dasatinib in the treatment of different stages of chronic myelogenous leukemia(CML). [Methods] Totally 84 patients with CML were enrolled, including 51 in the chronic phase (CP group), 18 in the accelerated phase (AP group) and 15 in the blast phase(BP group).The remission, drug-related adverse reactions and survival condition of the three groups were compared. [Results] The complete hematologic response(CHR), complete cytogenetic response(CCR) and major molecular biology remission(MMR) rates of the CP group were 92.16%, 86.27% and 78.43%, respectively, significantly higher than those of the AP group (72.22%, 61.11% and 44.44%, respectively; $P<0.05$) and the BP group (66.67%, 53.33% and 40.00%, respectively; $P<0.05$). The median overall survival(OS) time and median recurrence-free survival (RFS) time of the CP group were both significantly longer than those of the AP group and the BP group($P<0.05$). The death rate in the follow-up period of the CP group (1.96%) was significantly lower than those of the AP group (22.22%) and the BP group (26.67%) ($P<0.05$). The incidence rate of grade Ⅲ/Ⅳ hematologic adverse events was 13.73% in the CP group, significantly lower than that of the AP group (38.89%) and the BP group (46.67%) ($P<0.05$). [Conclusion] Dasatinib is an effective and safe alternative for treating chronic CML.

Subject words: chronic myeloid leukemia; dasatinib; chronic phase; accelerated phase; blast crisis; clinical efficacy

慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是临床常见恶性克隆性髓系白血病, 占成人白血病患者总数的 20% 左右^[1]。CML 具有特异性细胞

遗传学改变, 主要表现为 9 号与 22 号染色体交互异位从而产生 Ph 染色体, 导致异常 BCR/ABL 融合基因生成, 进而激活下游信号通路, 导致造血干细胞增殖失控^[2]。CML 可分为慢性期(CP)、加速期(AP)与急变期(BP)三个阶段, 不同分期患者的疗效差异较大。达沙替尼是第二代 BCR/ABL 酪氨酸激酶抑制剂

通讯作者: 代利霞, 主治医师, 硕士; 湖北医药学院附属随州医院, 湖北省随州市曾都区龙门街 60 号 (441300); E-mail: lvzh-hun_jl@163.com

收稿日期: 2017-06-12; **修回日期:** 2017-07-25

(TKI),能够抑制 BCR/ABL 融合基因的生成,是当前国内公认的治疗 CML 进展期最为有效药物^[3],但其治疗不同分期 CML 的疗效及安全性研究报道尚较少。本研究对比分析了达沙替尼对不同分期 CML 患者的临床疗效及不良反应,旨在为临床用药提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月我院接受达沙替尼治疗的 CML 患者 84 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013 年版)》^[4]中关于 CML 的诊断标准,均经分子生物学、骨髓细胞形态学以及细胞遗传学检查确诊;(2)患者均在告知其治疗风险后签署知情同意书;(3)自愿接受达沙替尼治疗并能够坚持随访 ≥ 3 个月。排除标准:(1)合并 QT 间期 $>450\text{ms}$ 、实验室重大异常及合并其他脏器功能不全或严重原发病患者;(2)对本研究用药具有禁忌证者。84 例患者根据临床所处阶段分为 3 组:慢性期(CP 组)51 例,加速期(AP 组)18 例,急变期(BP 组)15 例。CP 组中男性 32,女性 19 例,年龄 23~62 岁,平均 33.45 ± 4.34 岁;AP 组中男性 11 例,女性 7 例,年龄 20~65 岁,平均 35.54 ± 4.71 岁;BP 组中男性 9 例,女性 6 例,年龄 21~61 岁,平均 32.98 ± 4.55 岁。3 组患者的年龄、性别构成比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均予以达沙替尼片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20133272)口服,慢性期初始剂量为 $100\text{mg}/\text{次}$,1 次/d;加速期和急变期初始剂量为 $70\text{mg}/\text{次}$,2 次/d,早晚各 1 次。治疗期间根据患者的药物不良反应及耐受情况调整剂量,出现 II~III 级血液毒性反应时,降低剂量为 $50\text{mg}/\text{次}$,2 次/d 口服;出现 II~III 级非血液毒性反应时,降低剂量为 $50\text{mg}/\text{次}$,1 次/d 口服;III 级心、肝、肾毒性及中枢神经系统反应毒性反应或 IV 级毒性时暂停用药,待症状缓解后继续用药,停药时间不超过 21d,疗程 6 个月。

1.3 观察指标

治疗初期(前 2 个月)每周检查 1 次血常规,此

后每个月随访 1 次,1 年后延长至 3~6 个月复查 1 次。随访截止时间为 2017 年 1 月 1 日,中位随访时间为 20(4~36)个月。统计患者的药物相关不良反应发生情况,根据美国国家健康研究所(NIH)/美国国家癌症研究所(NCI)毒性标准分为 I~IV 级,分级越高则不良反应越严重。记录患者的总生存(OS)时间(治疗开始至死亡或随访截止时间)、无复发生存期(RFS)(治疗至首次复发、转移的生存时间),记录随访期间死亡率。

1.4 疗效评价标准

治疗 6 个月后进行疗效评价。(1)血液学疗效:将完全血液学缓解(CHR)定义为外周血血小板计数(PLT) $<450\times 10^9/\text{L}$,白细胞计数(WBC) $<10\times 10^9/\text{L}$,骨髓中原始细胞占比 <0.05 ,外周血分类正常,无髓性不成熟细胞,无白血病症状及体征。(2)细胞遗传学疗效:将完全细胞遗传学缓解(CCR)定义为细胞分裂中期 Ph 染色体阳性细胞消失;(3)分子学疗效:将主要分子学缓解(MMR)定义为定量 PCR 检查显示无 BCR-ABL $\leq 0.1\%$ 或较治疗前降低 $\geq 3\log$ ^[4]。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述计量资料,采用 t 检验;以百分率(%)描述计数资料,采用卡方(χ^2)检验,生存资料以 Kaplan-Meier 法计算, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果

CP 组的 CHR 率为 92.16%,CCR 率为 86.27%,MMR 率为 78.43%,均显著性高于 AP 组和 BP 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见 Table 1。

Table 1 Comparison of the therapeutic effects of patients in the three groups

Groups	n	CHR(%)	CCR(%)	MMR(%)
CP group	51	47(92.16)	44(86.27)	40(78.43)
AP group	18	13(72.22)	11(61.11)	8(44.44)
BP group	15	10(66.67)	8(53.33)	6(40.00)
χ^2_1	—	4.661	5.209	7.259
P_1	—	0.031	0.022	0.070
χ^2_2	—	6.395	7.526	8.106
P_2	—	0.011	<0.001	0.004

Note: χ^2_1 ,comparison between AP and CP group; χ^2_2 ,comparison between BP and CP group.

2.2 生存情况

随访期间,CP组的中位OS时间为34.41(15~36)个月,显著长于AP组的18.05(10~36)个月和BP组的15.24(9~36)个月($P<0.05$);CP组的中位RFS时间为21.53(9~32)个月,显著长于AP组的12.12(8~27)个月和BP组的9.03(3~15)个月($P<0.05$)。CP组随访期间仅1例死亡,显著低于AP组和BP组($P<0.05$)。见Table 2。

Table 2 Comparison of the survival of patients in the three groups

Groups	n	Median OS (months)	Median RFS (months)	Mortality rate(%)
CP group	51	34.41	21.53	1(1.96)
AP group	18	18.05	12.12	4(22.22)
BP group	15	15.24	9.03	4(26.67)
95%CI/ χ^2_1		1.152~1.254	0.330~0.810	8.126
P_1		<0.001	0.004	0.004
95%CI/ χ^2_2		1.694~6.892	1.187~2.589	10.104
P_2		<0.001	0.005	0.001

Note: χ^2_1 , comparison between AP and CP group; χ^2_2 , comparison between BP and CP group.

2.3 安全性评估

2.3.1 血液学不良反应

84例患者中共68例发生血液学不良反应,发生率为80.95%。其中,CP、AP、BP组的血液学不良反应率分别为80.39%(41/51)、82.35%(14/17)、86.67%(13/15),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。21例(25.00%)Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应患者,均经短暂停药配合支持治疗缓解后继续治疗,无因血液学异常导致治疗终止病例。

2.3.2 非血液学不良反应

3组均无心、肝、肾损害,药物相关性不良反应多集中于治疗初始3个月内,且均为Ⅰ~Ⅱ级,患者的耐受性均较好。3组的胸腔积液、腹泻、皮疹、恶心

呕吐、感染、肌肉发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),CP组的Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应发生率显著低于AP组和BP组($P<0.05$)。见Table 3。

3 讨论

CML是血液系统常见恶性肿瘤,主要特征为骨髓粒细胞及其祖细胞恶性增殖。干扰素- α (IFN- α)、化疗及异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是当前治疗CML的常用方案,但均具有各自的局限性。IFN- α 及化疗对CML的缓解率较低而不良反应较高,且难以有效延长CML患者的慢性期以及生存期;Allo-HSCT虽然具有彻底治愈CML的可能,但因供体来源限制、治疗失败率高及治疗相关性死亡率较高等而使其应用受限^[5]。2001年,第一代TKI药物伊马替尼的问世彻底转变了CML的治疗方法和理念,成为CML治疗史上的里程碑,为CML的治疗创造了革命性突破,奠定了其CML慢性期一线治疗药物的地位。一项3期随机临床试验的2年随访研究显示,18%的慢性期CML患者经伊马替尼治疗不能获得CCR,仅46%的患者可获得MMR,且有5.0%的患者可出现加速期/爆发期转化^[6]。国内一项多中心研究表明,伊马替尼治疗CML的疗效并不满意,CP、AP和BP患者的耐药率分别达2.30%、20.2%、34.6%,且增加伊马替尼用量仍难以改善疗效^[7]。

临床研究发现,CML患者的治疗反应差异除与药物的代谢的个体化差异有关外,还可能与BCR/ABL激酶区突变、扩增有关^[8]。因此,第二代TKI达沙替尼应运而生,其对BCR/ABL的活性抑制作用较伊马替尼明显提高,且对于T315I以外多耐药基因突变具有抑制作用,作用靶点范围更广,对慢性期及

Table 3 Comparison of the adverse reaction rate of patients in the three groups[n(%)]

Groups	n	Pleural effusion	Diarrhea	Rash	Nausea vomiting	Infection	Muscle pain	Ⅲ~Ⅳ hematologic response
CP group	51	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	0(0.00)	2(3.92)	7(13.73)
AP group	18	2(11.11)	1(5.56)	0(0)	2(11.11)	1(5.56)	1(5.56)	7(38.89)*
BP group	15	1(6.67)	2(13.33)	0(0)	1(6.67)	0(0)	0(0.00)	7(46.67)*
χ^2_1	—	2.679	0.611	0.358	2.679	5.836	0.085	5.209
P_1	—	0.102	0.434	0.550	0.102	0.016	0.770	0.022
χ^2_2	—	0.873	3.455	0.299	0.873	—	0.607	7.526
P_2	—	0.350	0.063	0.585	0.350	—	0.436	0.006

Notes: χ^2_1 , comparison between AP and CP group; χ^2_2 , comparison between BP and CP group.

进展期 CML 或伊马替尼耐药/失败患者仍具有显著、持久疗效且安全性较好^[9]。目前,达沙替尼因 CML 尤其是伊马替尼耐药 CML 患者具有不俗疗效而被欧美国家列为 CML 的一线治疗选择。我国应用达沙替尼治疗 CML 的研究较少,尤其是对不同分期 CML 患者对达沙替尼的治疗反应及敏感性研究较少。Abbott 等^[10]文献荟萃研究显示,慢性期 CML 应用达沙替尼治疗时 BCR/ABL 融合基因水平明显降低,临床预后优于伊马替尼,且患者的耐受性较好。Hjorth-Hansen 等^[11]认为达沙替尼具有更快速的深层分子反应,从而提高停药后缓解率,其研究显示,新诊断 CML 应用达沙替尼治疗 3、12、18 个月时 MMR 依次为 36%、81%、73%,疗效优于伊马替尼。孙华等^[12]研究显示,达沙替尼治疗 CML 加速期和急变期的 CHR 率为 54.5%,BCR/ABL 阴转率为 9.09%,1 年生存率为 81.82%。上述研究均证实,达沙替尼对 CML 具有良好疗效,但缺乏对 CML 不同分期的疗效评价与对比分析。本研究选择接受达沙替尼治疗的 CP、AP、BP 期 CML 患者进行研究,结果显示 CP 患者的 CHR、CCR 及 MMR 率均显著高于 AP 及 BP 期患者 ($P<0.05$)。进一步随访研究显示,CP 患者的 OS 及 RFS 时间均较 AP 及 BP 患者明显延长,且随访期内 CP 死亡患者仅占 1.96%,显著低于 AP 组的 22.22% 及 BP 组的 26.67% ($P<0.05$)。由此可见,达沙替尼治疗 CML 具有较强的疾病控制力,且治疗越早期这种优势越明显,治疗 CP 期 CML 疗效优于 AP 及 BP 期。同时,CML 进入 AP 及 BP 期后,达沙替尼的治疗效果有明显降低,但仍处于较高水平,认为其对 AP 及 BP 期 CML 的病情进展仍具有较好的控制作用,这也是 CML 进展期治疗的重点。

药物治疗耐受性是影响 CML 治疗缓解情况的重要因素之一,治疗期间维持良好的依从性和避免停药是确保临床疗效的关键。本研究中,达沙替尼治疗后骨髓抑制发生率为 80.95%,其中Ⅲ~Ⅳ级发生率为 25.00%,但 CP 组的Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生率明显低于 AP 组和 BP 组 ($P<0.05$),且 BP 组较 AP 组有所增加,考虑为 AP 及 BP 期 CML 患者血象长期未改善、原发疾病进展等有关。郭峰等^[13]临床研究表明,BP 期 CML 患者经达沙替尼治疗后Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生率 69.23%(9/13)较 AP 期的 33.33%(1/3)

有所增加,这与本研究结论相似。Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应在达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼等 TKI 中均较为罕见,患者表现出良好的耐受性^[14]。本研究中 CP、AP 和 BP 组患者经达沙替尼治疗后均未见心脏毒性及肝肾损害,无Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应,且组间非血液学不良反应发生率比较差异无统计学意义,患者表现出较好的耐受性。

综上所述,CML 尤其是慢性期 CML 应用达沙替尼治疗具有确切疗效,且对于进展期 (AP+BP) 仍具有良好疗效,且患者的耐受性较好。由于 CML 的异质性,可考虑对进展期患者采用联合化疗或在达沙替尼治疗恢复至慢性期后予以 Allo-HSCT 治疗,以延长 RFS。由于本研究样本量较少,且随访时间较短,关于达沙替尼对不同分期 CML 患者的生存影响尚需更长时间 (>5 年) 的随访评价或者其他大宗疗程随访研究证实。

参考文献:

- [1] Yang XY. Diagnosis and differential diagnosis of chronic myeloid leukemia [J]. Chin J Pharm Econ, 2013, 26(S3): 302-303. [杨新影. 慢性粒细胞白血病的诊断与鉴别诊断 [J]. 中国药物经济学, 2013, 26(S3): 302-303.]
- [2] VanEtten RA, Mauro M, Radich JP, et al. Advances in the biology and therapy of chronic myeloid leukemia: Proceedings from the 6th Post-ASH International Chronic Myeloid Leukemia and Myeloproliferative Neoplasms Workshop [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(6): 1151-1158.
- [3] Liu WL, Yi LH, Li ZQ, et al. Meta-analysis of efficacies of dasatinib and imatinib for patients with chronic myeloid leukemia-chronic phase [J]. J Leuk Lymph, 2016, 25(4): 228-233. [刘文玲, 冀林华, 李占全, 等. 达沙替尼与伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病慢性期患者效果的 Meta 分析 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(4): 228-233.]
- [4] Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Asso. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2016 edition) [J]. Chin J Hematol, 2016, 37(8): 633-639. [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] Saiyin QMG. Progress in the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. Inner Mongolia Med J, 2012, 44(8): 936-938. [赛音其木格. 慢性髓性白血病的治疗进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2012, 44(8): 936-938.]
- [6] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or i-

- matinib 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.
- [7] Wang JX, Huang XJ, Wu DP, et al. Overview of chronic myelogenous leukemia and its current diagnosis and treatment patterns in 15 hospitals in China [J]. Chin J Hematol, 2009, 30: 721–725. [王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30: 721–725.]
- [8] Kassogue Y, uachouh M, Dehbi H, et al. Functional polymorphism of CYP2B6 G15631T is associated with hematologic and cytogenetic response in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 782.
- [9] Huang XJ, Hu JD, Li JY, et al. Study on efficiency and safety of dasatinib in Chinese patients with chronic myelogenous leukemia who are resistant or intolerant to imatinib[J]. Chin J Hematol, 2012, 33(11): 889–895. [黄晓军, 胡建达, 李建勇, 等. 达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 889–895.]
- [10] Abbott BL. Dasatinib: from treatment of imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia to treatment of patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. Clin Ther, 2012, 34(2): 272–281.
- [11] Hjorth-Hansen H, Stenke L, Söderlund S, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (Nord-CML006)[J]. Eur J Haematol, 2015, 94(3): 243–250.
- [12] Sun H. A clinical observation of curative effect of chronic myeloid leukemia with accelerated phase and blast crisis treated by dasatinib[J]. Zhejiang Clin Med J, 2016, 18(5): 921–922. [孙华. 达沙替尼治疗慢性粒细胞白血病加速期和急变期疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(5): 921–922.]
- [13] Guo F, Chen YY, Yang MZ, et al. Observation on the efficacy of dasatinib treatment for the patients with advanced chronic myelogenous leukemia [J]. Chin J Dis Contl Prev, 2015, 19(6): 601–604. [郭峰, 陈莹莹, 杨明珍, 等. 达沙替尼治疗慢性粒细胞白血病进展期患者的疗效观察[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(6): 601–604.]
- [14] Wang YY, Zhao HG, Cui ZG, et al. Clinical efficacy of dasatinib, nilotinib and imatinib in newly diagnosed patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia: a three-year retrospective analysis [J]. J Exp Hematol, 2015, 23(2): 356–363. [王雅云, 赵洪国, 崔中光, 等. 达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼治疗新诊断慢性髓系白血病慢性期 3 年临床观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2): 356–363.]

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。