达沙替尼二线治疗儿童慢性髓性白血病临床分析

Clinical Analysis of Dasatinib as a Second-line Treatment for Children of Chronic Myeloid Leukemia in the Chronic Phase

HAN Mo-jun, ZHANG Yan-li, ZU Ying-ling, ZHOU Jian, YU Feng-kuan, ZHAO Hui-fang, LI Zhen, SONG Yong-ping

韩默君, 张龔莉, 祖瓔玲, 周健, 喻凤宽, 赵慧芳, 李珍, 宋永平

(河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

摘要: [目的] 探讨达沙替尼 (dasatinib, DAS) 二线治疗儿童慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 的疗效、安全性及不良反应。[方法] 回顾性分析一线伊马替尼 (imatinib, IM) 治疗未获得满意疗效或因不耐受更换为国产 DAS (依尼舒) 二线治疗的 CML 慢性期 (CML-CP) 9 例儿童患者的临床资料, 分析其临床特征、治疗效果及不良反应。[结果] 9 例患者确诊患病时中位年龄 10 (3~14) 岁, 更换 DAS 时中位年龄 14 岁 (5~16) 岁, 换药后中位随访时间 28 (12~38) 个月。3 个月、6 个月、12 个月获得主要分子学反应 (MMR) 的比例分别为 44.4%、44.4% 和 55.6%。22.2% 患者出现 1 级白细胞减少; 22.2% 患者出现贫血, 1 例为轻度, 1 例为中度; 33.3% 患者出现血小板减少, 其中 1~2 级 2 例, 3 级 1 例。11.1% 患者出现头痛、头晕, 11.1% 患者出现肌肉骨骼酸痛; 11.1% 患者出现轻度腹泻; 33.3% 患者出现皮疹; 无肺动脉高压、胸腔积液、心包积液、肺水肿发生, 定期肝肾功能检测未见明显异常。[结论] DAS 治疗儿童 CML 安全、有效, IM 耐药或不耐受的儿童可考虑更换为 DAS 治疗。

关键词: 慢性髓性白血病; 达沙替尼; 儿童

中图分类号: R733.72 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X (2020) 08-0745-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B017

儿童慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种较少见的儿童获得性造血干细胞恶性克隆增殖性疾病, 占髓系白血病发病的 10%~15%。与成人 CML 相比, 儿童 CML 具有更凶险的临床特点 (如白细胞数更高, 增大的脾占据体表面积的比例更大, 确诊时处于加速期的比例更高)^[1]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的引入彻底改变了 CML 的治疗效果, 由于儿童 CML 的发病率较低, 缺乏充足临床试验数据, 因此儿童 CML 的治疗多借鉴成人的治疗经验^[2]。和成年患者一样, 儿童患者也面临 IM 耐药或不耐受的问题。回顾性分析我院血液科 2016 年 4 月至 2019 年 6 月 9 例 IM 疗效不满意或不耐受而更换为国产达沙替尼治疗的儿童患者资料, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011 年 1 月至 2019 年 6 月河南省肿瘤医院血

通信作者: 宋永平, 主任医师, 博士; 河南省肿瘤医院血液科, 河南省郑州市金水区东明路 127 号 (450008); Email: songyongping001@126.com

收稿日期: 2019-12-17; **修回日期:** 2020-01-21

液科收治的 9 例儿童 CML 患者, 行骨髓形态学、染色体及 BCR-ABL 融合基因等检测, 确诊 CML, 诊断标准符合中国 CML 诊断与治疗指南 (2013 年版)^[3]。均为 IM 治疗未获满意疗效或不耐受后更换 DAS, 男性 7 例, 女性 2 例, 确诊时中位年龄 10 (3~14) 岁, 更换 DAS 时中位年龄 14 岁 (5~16) 岁, 换药后中位随访时间 28 (12~38) 个月。临床表现: 初诊时 9 例患者, 查体均有不同程度的脾大, 脾脏肋下 5~13cm, 中位 8cm。

1.2 辅助检查

初诊时均有白细胞升高, 白细胞数 59.68~500×10⁹/L, 中位值 181×10⁹/L; 8 例有不同程度的贫血, 其中轻度贫血 7 例, 中度贫血 1 例, 血红蛋白 61~90g/L, 中位值 80g/L; 血小板计数正常 6 例, 增高 3 例, 98~600×10⁹/L, 中位值 392.5×10⁹/L。

1.3 TKI 治疗情况

更换 DAS 时, IM 中位治疗时间 27 (10~53) 个月, 9 例均获得完全血液学反应 (CHR); 7 例获得完全遗传学反应 (CCyR), 1 例部分细胞遗传学反应 (PCyR) [费城染色体 (Ph+) 细胞数 25%], 1 例未获得细胞遗传学反应 (Ph+ 细胞数 100%); 2 例获得主要分子学反应 (MMR), 7 例融合基因 BCR-ABLIS>0.1% (Table 1)。

Table 1 Basic conditions of 9 cases with CML

Case	Gender	Confirmed age	Prior therapy	IM optimal therapeutic effect			Therapy age at switch			Blood routine at time of switch				DAS optimal therapeutic effect			Hematologic AEs	Nonhematologic adverse events
				Hematological response	Chromosome	Fusion gene (IS%)	Replacement reasons	Therapy age at switch	Fusion gene (IS%)	Chromosome	Hemoglobin	Platelet	Red blood cell	Leukocyte	Hematological response	Chromosome		
1	M	9	*	CHR	[2]/[8]	0.74	12	Suboptimal effect	4.46	4.34	217	120	[2]/[8]	1.40	CHR	-	0.021	Facial rash
2	M	11	*	CHR	-	2.20	14	Suboptimal effect	5.30	4.20	156	107	-	2.20	CHR	-	0.250	Musculoskeletal pain
3	M	10	*	CHR	-	1.15	12	Suboptimal effect	9.58	4.61	287	135	-	1.30	CHR	-	0.041	Grade 2 thrombocytopenia
4	M	3	*	CHR	-	0.53	5	Suboptimal effect	6.92	4.64	320	120	-	0.53	CHR	-	0.360	Grade 1 leukopenia
5	M	14	*	CHR	-	0.83	15	Suboptimal effect	5.40	4.20	145	109	-	0.98	CHR	-	-	Mild anemia
6	M	13	*	CHR	-	0.69	16	Suboptimal effect	3.51	3.09	146	101	-	0.69	CHR	-	0.014	Grade 1 leukopenia, grade 3 thrombocytopenia
7	M	3	Stem cell transplantation	CHR	-	-	7	IM intolerance	8.21	4.13	240	117	-	-	CHR	-	-	-
8	F	11	*	CHR	-	-	15	Economic reasons	3.43	4.12	180	111	-	-	CHR	-	0.00021	-
9	F	9	Other chemotherapy	CHR	[10]/[10]	0.72	14	Suboptimal effect	3.95	4.03	164	91	[10]/[10]	0.72	CHR	[10]/[10]	-	Moderate anemia, grade 1 thrombocytopenia

Note: * : None; - : Undetectable

1.4 DAS 用药剂量

根据美国 FDA 推荐,体重 10~20kg,40mg/d; 20~30kg,60mg/d;30~45kg,70mg/d; 体重>45kg, 100mg/d。

1.5 疗效评价标准

根据我国 CML 诊断与治疗指南(2016 年版)^[4],TKI 治疗第 3、6、9 个月检查细胞形态学、染色体、BCR-ABLIS190/210 融合基因。一线 TKI 治疗 3 个月细胞遗传学达部分细胞遗传学反应(PCyR),BCR-ABLIS≤10%为最佳反应;6 个月达完全细胞遗传学反应(CCyR),BCR-ABLIS≤1%为最佳反应;12 个月 BCR-ABLIS≤0.1%为最佳反应。二线 TKI 治疗 3 个月获得主要遗传学反应(MCyR),BCR-ABLIS≤10%为最佳反应;6 个月达 PCyR,BCR-ABLIS≤1%为最佳反应;12 个月获得 CCyR,BCR-ABLIS≤0.1%为最佳反应。

2 结果

2.1 疗效

融合基因: 中位随访 28 个月,3 个月、6 个月及 12 个月 BCR-ABLIS≤1%的比例分别为 66.7%、66.7%、77.8%;3 个月、6 个月及 12 个月 BCR-ABLIS≤0.1%的比例分别为 44.4%、44.4%、55.6%。

染色体: 换药时已获得 CCyR 的患者染色体维持正常核型,1 例 PCyR 患者服药 6 个月时获得 CCyR,1 例未获得细胞遗传学反应患者 Ph+细胞数持续 100%。

血常规:9 例患者定期复查血常规均维持完全血液学反应,可触及的脾肿大消失。

2.2 不良反应

血液学不良反应:2 例(22.2%)患者出现 1 级白细胞减少;1 例患者(11.1%)出现轻度贫血;3 例(33.3%)患者出现血小板减少,其中 1~2 级 2 例,3 级 1 例。

非血液学不良反应:1 例患者出现头痛、头晕;1 例患者出现肌肉骨骼酸痛;1 例患者出现腹泻;3 例患者出现皮疹,1 例为上臂皮疹,2 例颜面部皮疹。给予对症处理,症状均可缓解,无肺动脉高压、胸腔积液、心包积液、

肺水肿发生。

2.3 安全性

9例患者定期复查肝肾功能,参照我院检测结果及标准,满足以下任意一条则考虑为肝功能损害:①总胆红素 $\geq 20.5\mu\text{mol/L}$,②白蛋白 $\leq 35\text{g/L}$,③谷丙转氨酶 $\geq 45\text{U/L}$,④谷草转氨酶 $\geq 40\text{U/L}$ 。满足任意一条:①尿素氮 $\geq 8.2\text{mmol/L}$,②肌酐 $\geq 84\text{mmol/L}$,考虑肾功能损害。随访期间9例患者均未出现肝肾功能损害。

2.4 转归

随访至今,9例CML患者均生存良好,仍为慢性期。

3 讨论

目前,IM是在中国获得批准的一线CML治疗用药,尽管DAS和尼洛替尼均被批准为二线TKI,但由于经济能力、患者援助项目和医保政策等因素的限制,不少患者会在IM耐药后优先选择尼洛替尼,而将DAS作为三线TKI。随着国产DAS(依尼舒)的上市,我国医保政策的完善,更多的患者能够负担起DAS的治疗费用。DAS作为TKI的一种,能够抑制多种酪氨酸激酶,包括BCR-ABL1融合蛋白、Src家族激酶(SFKs)和血小板源生长因子受体 β 多肽(PDGFR- β)。DAS对BCR-ABL的抑制强度是IM的325倍^[5],能够抑制引起IM耐药的突变(除外T315I,F317L和V299L)^[6-9]。目前,DAS被批准用于IM耐药或不耐受,CML慢性期、急变期和加速期的患者^[10]。国产DAS(依尼舒)和施达赛的生物等效性相同并且在CML患者的治疗中有相似的临床疗效和安全性^[11]。

依据ELN/NCCN指南,一经确诊CML即开始IM治疗,并一直持续进行。每3个月通过外周血PCR定量方法检测BCR-ABL融合基因来确定疾病状态。如果没有达缓解状态,即检测BCR-ABL突变,且换用每天DAS 60mg/m^2 ,并开始配型寻找移植供者^[12]。美国儿童肿瘤协会关于DAS的I期临床研究显示^[13],39例CML患者,年龄1~21岁,起始剂量每次 50mg/m^2 ,2次/d,后逐渐增加至 $65,85,110\text{mg/m}^2$,观察到剂量限制性毒性反应,包括低钾血症、蛋白尿、低蛋白血症、皮疹、腹泻、消化道出血、血管瘤等。

另一项有关DAS的I期临床研究^[14]是针对IM耐药或不能耐受的CML患者,年龄均低于21岁,初始剂量每天 60mg/m^2 ,后增加至每天 90mg/m^2 。最常见的非血液学不良反应为头痛、恶心、呕吐、腹泻,同时血小板减少、中性粒细胞减少和贫血是最常见的剂量相关的血液学不良反应。

CA180-226是一项II期开放、非随机的前瞻性研究^[15],评估DAS治疗年龄 < 18 岁且IM治疗失败/不耐受的CML-CP患者的安全性和有效性,入选IM耐药或不耐受的初诊CML-CP、CML-AP/BP患者以及Ph+ ALL患者共113例。IM耐药或不耐受组3个月达到MCyR的比例 $> 30\%$,9个月达CCyR和MMR比例分别为76%、41%,48个月PFS的比例为78%。所有患者中,有4%的患者发生骨生长和生长发育方面的问题。IM耐药或不耐受组有1例患者在停用DAS1年后死亡,死于与DAS无关的胃肠道出血。DAS相关的副反应如胸腔或心包积液、肺水肿或肺动脉高压等未见。该研究证实DAS一线或二线治疗儿童CML-CP安全、有效,可获得较早、较深的分子学反应。在中国,有关儿童患者在达沙替尼治疗期间不良反应的报道有限^[16]。我院应用DAS治疗9例IM耐药/不耐受的儿童CML患者,3个月、6个月及12个月达MMR的比例分别为44.4%、44.4%、55.6%。仅出现轻度的血液学不良反应,头痛、头晕,肌肉酸困,皮疹及腹泻,对症处理均可缓解,无胸腔积液、心包积液及肺动脉高压等发生,与国外报道结果相似。在TKI治疗中,实现早期分子学反应与改善成人及儿童CML患者的预后相关,现有的国内外数据均显示DAS治疗儿童及青少年CML患者可获得早期持续的治疗反应。目前尚无DAS引起儿童胸腔积液及肺动脉高压等严重并发症的报道,而在成人新诊断和IM耐药/不耐受CML-CP患者的治疗中,DAS相关胸腔积液发生率高达28%,新诊断患者中DAS相关肺动脉高压达5%,IM耐药/不耐受患者中肺动脉高压发生率为2%^[17],该结果显示,DAS治疗中儿童患者的安全性优于成人。

我院应用DAS治疗9例儿童CML患者,疗效尚可,未见严重不良反应。因病例数较少,仍需扩大样本量进一步验证其疗效及安全性。因儿童CML在临床表现、疾病进展及治疗反应上表现与成人有一定差异,因此儿童CML治疗需结合自身特点,应用

TKI 时需持续监测不良反应, 早期建立儿童 CML 的治疗规范。

参考文献:

- [1] Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach[J]. *Blood*, 2016, 127(4):392-399.
- [2] Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(1):107-119.
- [3] Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Ass. Guideline for management of chronic myeloid leukemia (2013) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2013, 34(5):464-470. [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 (2013 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464-470.]
- [4] Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Ass. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2016 edition). [J] *Chinese Journal of Hematology*, 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] McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Drugs*, 2011, 71(13):1771-1795.
- [6] Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2004, 305(5682):399-401.
- [7] Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2008, 112(13):4839-4842.
- [8] Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain [J]. *Haematologica*, 2007, 92(3):401-404.
- [9] Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3):469-471.
- [10] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):6041-6051.
- [11] Kong J, Chen N, Fu HX, et al. Pharmacokinetics of generic dasatinib in the management of chronic myeloid leukemia in the chronic phase [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2016, 37(11):957-960. [孔军, 陈楠, 付海霞, 等. 国产达沙替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者的药代动力学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11):957-960.]
- [12] Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents? [J]. *Blood*, 2019, 133(22):2374-2384.
- [13] Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7):839-844.
- [14] Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the innovative therapies for children with cancer consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2460-2468.
- [15] Gore L, Kearns PR, de Martino ML, et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13):1330-1338.
- [16] Chen YL, Wang L, Yan GL, et al. Efficacy and safety of domestic dasatinib as second-line treatment for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2019, 40(2):98-104. [陈怡琳, 王龙, 袁国林, 等. 国产达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期患者的疗效和安全性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2):98-104.]
- [17] Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or-intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034 [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(9):869-874.