

达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病慢性期儿童青少年患者的疗效及安全性分析

王娟¹ 赵慧芳¹ 周健¹ 李珍¹ 张奕莉¹

[摘要] 目的:探讨国产达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)慢性期儿童青少年患者的疗效及安全性。方法:回顾性分析 2016 年 8 月至 2021 年 9 月我院收治的国产达沙替尼二线治疗 CML 慢性期儿童青少年患者的病例资料,统计治疗 3、6、12 个月时最佳反应率、累积完全细胞遗传学反应率、累积主要分子学反应率、无进展生存率、无事件生存率及不良反应发生情况。结果:共纳入 29 例患者,中位随访时间为 26(12~75)个月,治疗 3、6、12 个月时最佳反应率分别为 82.8%(24/29)、93.1%(27/29)、86.2%(25/29),至随访截止时间,累积完全细胞遗传学反应率、累积主要分子学反应率分别为 86.2%(25/29)和 65.5%(19/29)。随访时间内,无进展生存率为 100.0%(29/29),无事件生存率为 82.8%(24/29)。最常见的非血液学不良反应为肝酶升高(10.3%)、皮疹(10.3%),血液学不良反应主要有贫血(24.1%)、血小板减少(6.9%)。结论:国产达沙替尼二线治疗 CML 慢性期儿童青少年患者具有较好的疗效与安全性,可作为 CML 慢性期儿童青少年患者的二线用药选择之一。

[关键词] 慢性髓系白血病;达沙替尼;疗效;安全性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.007

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety analysis of domestic dasatinib as second-line treatment for pediatric adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase

WANG Juan ZHAO Huifang ZHOU Jian LI Zhen ZHANG Yanli

(Department of Hematology, Henan Tumor Hospital, the Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450008, China)

Corresponding author: ZHANG Yanli, E-mail: 13203729690@163.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of domestic dasatinib as second-line treatment for pediatric adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP). **Methods:** A retrospective analysis of clinical data of CML-CP pediatric adolescents who received domestic dasatinib as second-line treatment in the Henan Tumor Hospital from August 2016 to September 2021 was performed. The optimal response rate at 3, 6 and 12 months, the cumulative rates of complete cytogenetic response and major molecular responses, the rates of progression free survival and event free survival, adverse events of the patients were assessed. **Results:** A total of 29 patients were enrolled in this study. The median follow-up time was 26(12-75) months. The optimal response rates at 3, 6 and 12 months were 82.8%(24/29), 93.1%(27/29), 86.2%(25/29), respectively. By the end of follow-up, the cumulative rates of complete cytogenetic response and major molecular response were 86.2%(25/29) and 65.5%(19/29), respectively. During follow-up, the rates of progression free survival and event free survival were 100.0%(29/29) and 82.8%(24/29), respectively. The most common non-hematological adverse events of dasatinib were elevated transaminase level(10.3%) and rash(10.3%). The common hematological adverse events of dasatinib were anemia(24.1%) and thrombocytopenia(6.9%). **Conclusion:** Domestic dasatinib is effective and safe as the second-line treatment of CML-CP pediatric adolescents and can be a good choice.

Key words chronic myeloid leukemia; dasatinib; efficacy; safety

慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种起源于造血干细胞的骨髓增殖性肿瘤^[1],儿童青少年 CML 较为罕见。酪氨酸激酶抑

制剂的问世极大地提高了 CML 患者的生存率,改善了患者的预后,包括儿童青少年患者^[2-3]。有研究结果显示 CML 慢性期患者中约 30% 因伊马替尼治疗失败或不耐受而选择其他二代酪氨酸激酶抑制剂治疗^[4],CML 慢性期儿童青少年患者在应用伊马替尼治疗过程中也面临着伊马替尼治疗失

¹ 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院血液科(郑州, 450008)

通信作者:张奕莉, E-mail:13203729690@163.com

败或不耐受的问题^[5]。因此,本研究通过分析总结本中心伊马替尼治疗失败或不耐受的 CML 慢性期儿童青少年患者二线应用国产达沙替尼的临床数据评估其疗效及安全性,为我国伊马替尼治疗失败或不耐受的 CML 慢性期儿童青少年患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

2016 年 8 月至 2021 年 9 月我院共收治 CML 慢性期儿童青少年患者 136 例,其中男 85 例(62.5%),女 51 例(37.5%),确诊时中位年龄 11(1.5~18)岁,收集其中因伊马替尼治疗失败或伊马替尼不耐受而更换为国产达沙替尼的 29 例患者的临床资料,按照《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》^[6]进行疾病的诊断及分期。

1.2 治疗与监测

国产达沙替尼的应用剂量,根据美国 FDA 推荐,体重 10~20 kg 剂量为 40 mg/d;20~30 kg 剂量为 60 mg/d;30~45 kg 剂量为 70 mg/d;体重 > 45 kg 剂量为 100 mg/d。细胞遗传学及分子生物学反应检测频次及检测方法参照《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版)》^[6]进行。BCR-ABL 转录水平检测由我院实验室完成。

1.3 疗效评价

本研究分析国产达沙替尼二线治疗 3、6、12 个月的最佳反应率,以及在随访时间内累积完全细胞遗传学反应(complete cytogenetic responses, CCyR)率、累积主要分子学反应(major molecular responses, MMR)率、无进展生存(progression free survival, PFS)率和无事件生存(event free survival, EFS)率。二线治疗 3、6、12 个月时最佳反应的标准为^[6]: BCR-ABL (IS) $\leq 10\%$ 或 Ph⁺ 细胞 $\leq 65\%$ (mCyR); BCR-ABL (IS) $\leq 10\%$ 或 Ph⁺ 细胞 $\leq 35\%$ (PCyR); BCR-ABL (IS) $< 1\%$ 或 Ph⁺ 细胞 0 (CCyR)。PFS 时间指从应用达沙替尼开始至疾病进展的时间。EFS 时间指从应用达沙替尼开始至出现以下任一情况的时间:失去完全血液学反应、失去主要细胞遗传学反应、疾病进展、参照 ELN 指南^[7]评估的治疗失败、更换酪氨酸激酶抑制剂种类、患者死亡。

1.4 安全性分析

本研究统计的不良反应有肝酶升高、皮疹、胸腔积液、心包积液、肺动脉高压、头痛、骨痛、阴囊水肿、腹泻等非血液学不良反应和贫血、血小板减少等血液学不良反应,不良反应分级参考 NCI 不良事件评价标准(CTACE)3.0。

1.5 随访

所有患者通过我院门诊或住院随访,随访截止时间为 2022 年 12 月 31 日。

2 结果

2.1 患者资料

本研究共纳入 29 例伊马替尼治疗失败或不耐受更换为国产达沙替尼二线治疗的 CML 慢性期儿童青少年患者,其中男 18 例(62.1%),女 11 例(37.9%),确诊时中位年龄 10(1.5~18)岁;初诊时 29 例患者均有白细胞计数升高,白细胞计数 $57 \times 10^9/L \sim 729 \times 10^9/L$,中位值 $280 \times 10^9/L$; 16 例患者有不同程度的贫血,其中 5 例轻度,11 例中度,血红蛋白 60~103 g/L,中位值 78 g/L;8 例患者血小板计数增高,血小板计数 $456 \times 10^9/L \sim 2758 \times 10^9/L$,中位值 $684 \times 10^9/L$ 。21 例患者出现脾大,29 例患者均为 BCR-ABL210 阳性,初诊时 ELTS 评分低危组 20 例,中危组 7 例,高危组 2 例。伊马替尼治疗的中位时间 28(1~174)个月,达沙替尼二线治疗的中位时间 26(12~75)个月。16 例(55.2%)患者因伊马替尼治疗失败换用达沙替尼,13 例(44.8%)患者因伊马替尼不耐受换用达沙替尼。

2.2 治疗

29 例患者服用国产达沙替尼的初始剂量均按照患者体重计算,根据美国 FDA 推荐,体重 10~20 kg 剂量为 40 mg/d;20~30 kg 剂量为 60 mg/d;30~45 kg 剂量为 70 mg/d;体重 > 45 kg 剂量为 100 mg/d。1 例患者因 2 级胸腔积液、2 级心包积液短暂停药,症状缓解后减量口服达沙替尼。1 例患者应用达沙替尼 39 个月后因 3 级肺动脉高压换用氟马替尼,1 例患者应用达沙替尼 18 个月后因阴囊水肿换用氟马替尼,1 例患者应用达沙替尼 27 个月后因腹泻进行性加重换用尼洛替尼,2 例患者应用达沙替尼 12 个月后因未获得最佳疗效分别换用氟马替尼、尼洛替尼。

2.3 疗效分析

国产达沙替尼二线治疗 29 例 CML 慢性期儿童青少年患者,中位随访时间 26(12~75)个月,29 例患者均处于慢性期,治疗 3 个月时 24 例(82.8%)患者 BCR-ABL (IS) $\leq 10\%$ 或获得 mCyR,其中 18 例(62.1%)患者获得 CCyR,15 例(51.7%)患者获得 MMR。治疗 6 个月时 27 例(93.1%)患者 BCR-ABL (IS) $\leq 10\%$ 或获得 PCyR,其中 20 例(69.0%)患者获得 CCyR,17 例(58.6%)患者获得 MMR。治疗 12 个月时 25 例(86.2%)患者 BCR-ABL (IS) $< 1\%$ 或获得 CCyR,其中 25 例(86.2%)患者获得 CCyR,19 例(65.5%)患者获得 MMR。截至随访时间,累积 CCyR 率和 MMR 率分别为 86.2%(25/29)和 65.5%(19/29)。10 例患者未获得 MMR,其中 6 例患者应用达沙替尼 12 个月时获得最佳疗效,持续应用达沙替尼治疗中;其余 4 例患者应用达沙

替尼 12 个月时未获得最佳疗效,其中 2 例患者分别换用氟马替尼、尼洛替尼,另外 2 例患者继续应用达沙替尼治疗,BCR-ABL(IS)波动于 1%~2%,其中 1 例应用达沙替尼 39 个月后因 3 级肺动脉高压换用氟马替尼。获得 CCyR 和 MMR 的中位时间均为 3 个月,PFS 率为 100.0%(29/29),EFS 率为 82.8%(24/29)。

2.4 安全性分析

血液学不良反应:7 例(24.1%)患者出现贫血,4 例为 1 级,2 例为 2 级,1 例为 3 级;2 例(6.9%)患者出现血小板减少,1 例为 1 级,1 例为 3 级。所有患者均未出现中性粒细胞减少。

非血液学不良反应:1 例(3.4%)患者出现 2 级胸腔积液、2 级心包积液,嘱其停药并给予强的松、利尿药物等治疗后均转为 1 级;1 例(3.4%)患者出现 3 级肺动脉高压,1 例(3.4%)患者出现阴囊水肿,停药后均恢复正常,随后更换为氟马替尼。1 例(3.4%)患者出现严重腹泻,更换为尼洛替尼。1 例(3.4%)患者出现头痛,1 例(3.4%)患者出现骨痛;3 例(10.3%)患者出现皮疹,给予对症处理后均恢复。定期监测肝肾功能、糖脂代谢及甲状腺功能,3 例(10.3%)患者出现 1 级转氨酶升高,均自行恢复正常。29 例患者均未见肾功能损害,血糖、血脂及甲状腺功能均在正常范围。

3 讨论

CML 是一种造血干细胞疾病,儿童中发病率低,占小儿白血病的 2%~3%^[8]。流行病学数据发现,随着年龄的增长每年 0.6~1.2/百万儿童发病率,CML 在 1~14 岁儿童每年的发病率为 0.7/百万儿童,青少年每年的发病率为 1.2/百万青少年^[9]。与成人 CML 相比,儿童青少年 CML 侵袭性更强,如白细胞计数和血小板计数更高、巨脾比例及确诊时处于进展期的比例亦更高^[10]。

酪氨酸激酶抑制剂通过抑制 BCR-ABL 激酶底物中酪氨酸残基的磷酸化,使 BCR-ABL 激酶失活,从而抑制白细胞的过度增殖,达到靶向治疗 CML 的目的。伊马替尼是 CML 慢性期儿童青少年患者首选的一线治疗方案^[11-12],国内外多项临床研究证实伊马替尼在 CML 患儿一线治疗中疗效确切^[13-16],但在临床应用过程中儿童青少年患者也面临着伊马替尼治疗失败或不耐受的问题。

达沙替尼作为第二代酪氨酸激酶抑制剂,其 BCR-ABL 活性的抑制能力伊马替尼的 325 倍,同时还能抑制 Src 家族激酶及 MAPK 信号通路,可克服多种原因引起的伊马替尼耐药^[17-18]。CA180-034 研究^[19]入组 670 例伊马替尼治疗失败及不耐受的 CML 慢性期患者,7 年的 MMR、PFS、总生存率分别为 46%、42%、65%,药物相关胸腔积液的发生率为 28%,药物相关肺动脉高压的发生率很

低($\leq 3\%$)。在一项关于国产达沙替尼二线治疗 CML 慢性期患者的研究中^[20],共纳入 83 例研究对象,治疗 3、6、12 个月时最佳反应率分别为 77.5%、72.6%、60.7%;CCyR 率和 MMR 率分别为 65.5%、57.1%,血液学不良反应主要有血小板减少(31.3%)、白细胞减少(19.3%)和贫血(6.0%),非血液学不良反应常见的有水肿(32.5%)及皮疹瘙痒(18%)等。这些数据证实了对于伊马替尼治疗失败及不耐受的 CML 慢性期患者使用达沙替尼的长期有效性和安全性。CA180-226 是一项 II 期开放、非随机的前瞻性研究^[21],评估年龄小于 18 岁且伊马替尼治疗失败/伊马替尼不耐受的 CML 慢性期患者应用达沙替尼的安全性和有效性,伊马替尼耐药/不耐受组 3 个月获得 mCyR 的比例 $> 30\%$,9 个月时 CCyR 率和 MMR 率分别为 76%、41%,48 个月时 PFS 率为 78%。亦有研究报道尼洛替尼在伊马替尼耐药/不耐受的 CML 慢性期患儿中的疗效及安全性^[22],6 个月时 MMR 率为 39.4%,24 个月时 MMR 率和 CCyR 率分别为 57.6%和 81.8%,患儿采用尼洛替尼治疗的安全性与成人患者的安全性大致相当,未观察到心血管事件,但肝功能异常更为频繁。由于只有少数关于在儿童和青少年中使用泊那替尼的病例报告^[23],其疗效尚无定论。目前关于国产达沙替尼二线治疗 CML 慢性期儿童青少年患者的数据较少^[24],本研究共纳入 29 例因伊马替尼治疗失败或不耐受更换为国产达沙替尼的儿童青少年 CML 慢性期患者,治疗 3、6、12 个月时最佳反应率分别为 82.8%(24/29)、93.1%(27/29)、86.2%(25/29),截至随访时间,累积 CCyR 率和 MMR 率分别为 86.2%(25/29)和 65.5%(19/29)。随访时间内,PFS 率为 100.0%(29/29),EFS 率为 82.8%(24/29)。获得 CCyR 及 MMR 的中位时间均为 3 个月,血液学不良反应常见为贫血(24.1%)、血小板减少(6.9%),非血液学不良反应常见为肝酶升高(10.3%)、皮疹(10.3%),其次为胸腔积液(3.4%)、心包积液(3.4%)、肺动脉高压(3.4%)、头痛(3.4%)、骨痛(3.4%)、阴囊水肿(3.4%)、腹泻(3.4%)。研究结果显示,国产达沙替尼二线治疗 CML 慢性期儿童青少年患者具有较好的疗效与安全性,但因研究样本量较少,且随访时间较短,仍需要扩大样本量并延长随访时间进行 PFS、总生存等分析。

综上所述,本研究结果初步表明国产达沙替尼用于二线治疗 CML 慢性期儿童青少年患者具有较好的疗效与安全性,可作为伊马替尼治疗失败或不耐受的 CML 慢性期儿童青少年患者的二线用药选择之一,但仍需要多中心、前瞻性、大样本的临床试验进一步证实其疗效及安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4):iv41-iv51.
- [2] 黎纬明, 余甜. 慢性髓系白血病合并传染病的规范化管理进展[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5):316-320.
- [3] Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(9):1108-1135.
- [4] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10):917-927.
- [5] 邓梦月. 儿童慢性粒细胞白血病的酪氨酸激酶抑制剂治疗进展[J]. *儿科药学杂志*, 2021, 27(2):55-59.
- [6] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):353-364.
- [7] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013[J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884.
- [8] Pulte D, Gondos A, Brenner H, et al. Trends in survival after diagnosis with hematologic malignancy in adolescence or young adulthood in the United States, 1981-2005[J]. *Cancer*, 2009, 115(21):4973-4979.
- [9] 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.
- [10] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童慢性髓细胞性白血病诊疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10):967-969.
- [11] Andolina JR, Burke MJ, Hijiya N, et al. Practice Patterns of Physician Treatment for Pediatric Chronic Myelogenous Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2):321-327.
- [12] Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents[J]. *Blood*, 2019, 133(22):2374-2384.
- [13] Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial [J]. *Leukemia*, 2018, 32(7):1657-1669.
- [14] Giona F, Putti MC, Micalizzi C, et al. Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(3):398-407.
- [15] Cai Y, Liu C, Guo Y, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia: single-center experience from China [J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(3):413-421.
- [16] Dou X, Zheng F, Zhang L, et al. Adolescents experienced more treatment failure than children with chronic myeloid leukemia receiving imatinib as frontline therapy: a retrospective multicenter study [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(9):2215-2228.
- [17] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6):872-884.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134(23):2036-2045.
- [23] Nickel RS, Daves M, Keller F, et al. Treatment of an adolescent with chronic myeloid leukemia and the T315I mutation with ponatinib [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(11):2050-2051.
- [24] 韩默君, 张龔莉, 祖璿玲, 等. 达沙替尼二线治疗儿童慢性髓性白血病临床分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(8):745-748.

(收稿日期:2023-07-05 修回日期:2023-11-16)