

# 接受造血干细胞移植的 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效比较

杨飞 蔡文治 黄晓雯 薛胜利 傅琤琤 唐晓文 孙爱宁 吴德沛 仇惠英

**【摘要】目的** 探讨接受造血干细胞移植的 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup>ALL)患者一线应用国产达沙替尼与一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼的疗效差异。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 6 月期间就诊并行造血干细胞移植的 63 例 Ph<sup>+</sup>ALL 患者的临床特征及转归,比较一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效。**结果** 应用国产达沙替尼者 31 例,应用伊马替尼者 32 例。两组患者诱导治疗 4 周完全缓解(CR)率分别为 96.8%和 93.8%( $P=1.000$ ),诱导治疗 4 周主要分子学反应(MMR,BCR-ABL 拷贝数较基线下降 3 个对数级)率分别为 41.9%和 43.8%( $\chi^2=0.021$ , $P=0.884$ ),移植前复发率分别为 6.5%和 12.5%( $P=0.672$ ),移植前 MMR 率分别为 83.9%和 68.8%( $\chi^2=1.985$ , $P=0.159$ ),差异均无统计学意义。国产达沙替尼组和伊马替尼组 20 个月总生存(OS)率分别为 95.5%、76.5%,20 个月无事件生存(EFS)率分别为 93.5%、61.4%,两组 OS 时间差异无统计学意义( $\chi^2=0.990$ , $P=0.320$ ),EFS 时间差异有统计学意义( $\chi^2=5.926$ , $P=0.015$ )。多因素分析显示应用国产达沙替尼( $HR=0.201$ ,95% $CI$  0.045~0.896, $P=0.035$ )和移植前获得 MMR( $HR=0.344$ ,95% $CI$  0.124~0.956, $P=0.041$ )的患者具有更好的 EFS。**结论** TKI 联合化疗并序贯造血干细胞移植治疗 Ph<sup>+</sup>ALL 时,与一线应用伊马替尼相比,一线应用国产达沙替尼者 EFS 更优。

**【关键词】** 达沙替尼; 伊马替尼; 造血干细胞移植; 费城染色体; 白血病,淋巴样

**基金项目:** 国家自然科学基金(81370626); 国家高科技研究发展计划(863 计划)(2012AA02A505); 江苏省临床医学中心(ZX201102); 江苏高校优势学科建设工程(PAPD)资助项目

**Comparison of efficacy of first-line administration of generic dasatinib or imatinib in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated by hematopoietic stem cell transplantation** Yang Fei, Cai Wenzhi, Huang Xiaowen, Xue Shengli, Fu Chengcheng, Tang Xiaowen, Sun Aining, Wu Depei, Qiu Huiying. Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of first-line administration of generic dasatinib or first-generation TKI (imatinib) in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup>ALL) treated by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** Clinical features and prognoses of 63 newly diagnosed Ph<sup>+</sup>ALL patients from Jan 2014 to June 2017 treated by HSCT combined with first-line administration of generic dasatinib or imatinib were retrospective analyzed. **Results** Of 63 Ph<sup>+</sup>ALL patients, 31 cases were administered generic dasatinib, and the other 32 ones imatinib. Complete remission (CR) rates at the fourth week of induction therapy in generic dasatinib and imatinib groups were 96.8% and 93.8% ( $P=1.000$ ), respectively. Meanwhile major molecular response (MMR; BCR-ABL/ABL reduce 3log) rates were 41.9% and 43.8% ( $\chi^2=0.021$ ,  $P=0.884$ ), respectively. Relapse rates before transplantation were 6.5% and 12.5% ( $P=0.672$ ), respectively. MMR rates before HSCT were 83.9% and 68.8% ( $\chi^2=1.985$ ,  $P=0.159$ ), respectively. The 20-monthes overall survival (OS)

rates of generic dasatinib and imatinib groups were 95.5% and 76.5% ( $\chi^2 = 0.990, P = 0.320$ ) respectively; 20-months event-free survival (EFS) rates were 93.5% and 61.4% ( $\chi^2 = 5.926, P = 0.015$ ), respectively. Statistically significant differences of EFS were reached. Multiple factors analysis showed that generic dasatinib ( $HR = 0.201, 95\% CI 0.045-0.896, P = 0.035$ ) and MMR before transplantation ( $HR = 0.344, 95\% CI 0.124-0.956, CI = 0.041$ ) could improve EFS. **Conclusions** First-line administration of generic dasatinib could improve EFS for Ph<sup>+</sup>ALL patients treated by HSCT when compared with imatinib.

**【Key words】** Dasatinib; Imatinib; Hematopoietic stem cell transplantation; Philadelphia chromosome; Leukemia, lymphoid

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81370626); National High-tech R&D Program of China (863 Program) (2012AA02A505); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD)

Ph染色体阳性或BCR-ABL融合基因阳性急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup>ALL)是成人最常见的ALL亚型,约占成人ALL的25%~30%,50岁以上者高达43%<sup>[1]</sup>。既往Ph<sup>+</sup>ALL预后极差,行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的患者长期生存率也仅为30%~35%<sup>[2]</sup>。一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼的应用明显改善了Ph<sup>+</sup>ALL患者的预后<sup>[3-4]</sup>。二代TKI达沙替尼抗BCR-ABL的活性更强<sup>[5]</sup>,已被用于慢性髓性白血病(CML)的一线治疗或作为二线药物应用于对伊马替尼耐药或不耐受的CML或Ph<sup>+</sup>ALL患者,疗效显著<sup>[6-7]</sup>。但对于Ph<sup>+</sup>ALL患者,达沙替尼的一线应用缺乏大规模临床研究,其一线应用的疗效是否优于伊马替尼目前尚未可知。

国产达沙替尼片(商品名依尼舒)于2013年11月在国内上市,生物等效性试验表明,国产达沙替尼与原研产品这两种制剂生物等效<sup>[8]</sup>,为国产达沙替尼的临床应用进一步提供了依据。我院从2014年开始将国产达沙替尼作为Ph<sup>+</sup>ALL患者的一线治疗药物,现回顾性分析在我院行造血干细胞移植的Ph<sup>+</sup>ALL患者的临床特征及TKI使用情况,比较一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效是否存在差异。

### 病例与方法

1. 病例:以2014年1月至2017年6月在我院就诊并行造血干细胞移植的63例Ph<sup>+</sup>ALL患者为研究对象。入组标准:年龄在14~65周岁,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分<2分,心、肺、肝、肾等重要脏器功能良好,能耐受化疗和造血干细胞移植。

2. 诊断依据:诊断符合文献[9]标准,根据骨髓细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学(MICM)进行诊断分型。骨髓细胞形态学分析参

考NCCN2012建议,原始幼稚淋巴细胞>0.200诊断为ALL。免疫表型分析采用FACS Calibur型流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司产品),以SSC/CD45设门,检测和分析患者白血病细胞群体抗原表达水平。对于免疫表型分析提示B细胞ALL的患者,立即行FISH检查以快速辅助诊断。采用R显带技术进行染色体核型分析,异常染色体核型描述参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)(2013)》。对于染色体核型分析正常或因分裂象少无法确定核型的患者,采用多重PCR检测BCR-ABL融合基因以确定Ph<sup>+</sup>ALL的诊断。分子生物学检测:先采用多重巢式PCR法检测常见急性白血病融合基因,而后采用RQ-PCR法确定BCR-ABL融合基因拷贝数。通过对ABL激酶区216AA-540AA行一代测序检测ABL激酶区突变。

3. 化疗方案:全部63例患者均接受BDH ALL2000/02治疗方案(VDCP±L)诱导治疗,即联合长春地辛、去甲氧柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松为主的诱导化疗方案,加或不加培门冬酶。诱导缓解后行1~2个疗程的巩固化疗,同时完善供受者移植前配型、体检,巩固化疗采用含大剂量甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷、培门冬酶为主的方案。采用MTX联合地塞米松鞘内注射预防中枢神经系统白血病。此外,两组中共3例输注靶向CD19 CAR-T细胞,均为复发时应用,其中伊马替尼组2例分别在移植前和移植后,国产达沙替尼组1例为移植后。

4. TKI治疗及分组:确诊Ph<sup>+</sup>ALL后即刻联合TKI治疗,极少数患者因粒细胞缺乏伴感染略有推迟。按起始应用TKI类型进行分组,若起始TKI为伊马替尼则归入伊马替尼组,后续因ABL激酶区突变更换为达沙替尼的患者(1例)仍归入该组。若起始TKI为国产达沙替尼则归入国产达沙替尼组,后

续因不耐受更换为伊马替尼的患者(1例)仍归入该组。其中伊马替尼组 32 例,国产达沙替尼组 31 例。两组患者移植前均未应用其他 TKI 药物。TKI 剂量:伊马替尼 400 mg/d(29 例)或 600 mg/d(3 例),国产达沙替尼 100 mg/d(26 例)或 140 mg/d(5 例),巩固治疗期间持续口服 TKI 直至行 HSCT,移植后 TKI 使用情况不限定。

5. 移植情况:预处理采用改良白消安(BU)/环磷酰胺(CY)或全身照射(TBI)/CY 方案。改良 BU/CY 方案:阿糖胞苷  $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot 12 \text{ h}^{-1} \times 2 \text{ d}$ (-10 和 -9 d)、白消安  $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ h}^{-1} \times 3 \text{ d}$ (-8 ~ -6 d)、环磷酰胺  $1.8 \text{ g}/\text{m}^2 \times 2 \text{ d}$ (-5 和 -4 d)、司莫司汀  $250 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$ (-3 d)。TBI/CY 方案则是在 -7 d 当天用 TBI(12 Gy,肺部 8 Gy)代替白消安进行预处理,余同改良 BU/CY。造血干细胞采集自外周血和(或)骨髓,移植类型包括同胞全相合、无关全相合、单倍型及自体移植。造血干细胞输注量为  $(2 \sim 4) \times 10^6 \text{ CD34}^+$  细胞/kg。移植物抗宿主病(GVHD)预防:同胞全相合移植采用长程环孢素 A(CsA)联合 MTX 方案;无关全相合移植、单倍型移植采用长程 CsA 联合霉酚酸酯(MMF)、MTX 及抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)方案。粒系造血重建定义为外周血中性粒细胞绝对值  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$  持续 3 d,巨核系重建定义为脱离输注血小板且外周血  $\text{PLT} > 20 \times 10^9/\text{L}$  持续 7 d。

6. 疗效评价标准及随访:形态学完全缓解(CR)与复发的定义参照文献[9]。主要分子学反应(MMR)定义为 BCR-ABL 拷贝数较基线下降 3 个对数级。随访截止日期为 2018 年 1 月 1 日,中位随访时间 21(5 ~ 47)个月,其中伊马替尼组中位随访 32(5 ~ 47)个月,国产达沙替尼组中位随访 16(7 ~ 39)个月。因国产达沙替尼临床应用初期比较谨慎,病例数较少,后期逐渐积累,因此该组中位随访时间短于伊马替尼组。1 例患者(伊马替尼组)随访 28 个月后失访。因失访者仅 1 例故行生存分析时未剔除而计入删失,计算至末次随访日。诱导、巩固治疗后及移植前后复查骨髓象,行细胞形态学、BCR-ABL 拷贝数检查以评估疗效。所有复发患者均检测 ABL 激酶区突变。总生存(OS)时间指自确诊日期至患者死亡(包括任何原因)或末次随访日;无事件生存(EFS)时间指自达 CR 至血液学复发或死亡日或末次随访日。

7. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用 Mann-Whitney *U* 检验进

行比较;分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确概率法进行比较。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并采用 Log-rank 检验比较组间差异性。同时采用 Cox 风险模型对疾病特征与患者 OS、EFS 的关系进行单因素及多因素分析,单因素分析中  $P < 0.10$  的变量代入多因素模型进行预后危险因素分析, $P$  值采用双侧分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床特征:63 例  $\text{Ph}^+$  ALL 患者中,男 35 例,女 28 例,中位年龄 29(15 ~ 61)岁。初诊时中位 WBC  $46.2(2.0 \sim 650.0) \times 10^9/\text{L}$ 。除外 12 例因分裂象少无法进行染色体核型分析的患者,余 51 例中正常核型 10 例,单纯  $\text{Ph}^+$  20 例, $\text{Ph}^+$  伴附加染色体异常 21 例。分组分析显示,伊马替尼组单纯  $\text{Ph}^+$  患者比例较高(43.8%),国产达沙替尼组  $\text{Ph}^+$  伴附加染色体异常患者比例较高(51.6%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.682, P = 0.021$ )。63 例患者诊断至移植中位时间为 3(2 ~ 11)个月,其中伊马替尼组较国产达沙替尼组略短( $z = -2.240, P = 0.025$ )。两组患者在年龄、性别、初诊 WBC、移植类型、预处理方案等方面差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )(表 1)。

2. 诱导治疗 4 周形态学与分子学缓解情况比较:全部 63 例患者诱导治疗 4 周形态学 CR 率为 95.2%,其中伊马替尼组为 93.8%,国产达沙替尼组为 96.8%,差异无统计学意义( $P = 1.000$ );诱导治疗 4 周 MMR 率为 42.9%,其中伊马替尼组为 43.8%,国产达沙替尼组为 41.9%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.021, P = 0.884$ )。

3. 移植前状态比较:移植前复发患者 6 例(9.5%),其中伊马替尼组 4 例(12.5%),国产达沙替尼组 2 例(6.5%)( $P = 0.672$ )。6 例复发患者中检测到 ABL 激酶区突变 5 例,其中伊马替尼组 3 例、国产达沙替尼组 2 例。5 例移植前突变患者中 4 例为单独 T315I 突变,另有 1 例同时伴 T315I、E255K 突变(伊马替尼组)。63 例患者移植前总 MMR 率为 76.2%(48/63),其中伊马替尼组为 68.8%(22/32),国产达沙替尼组为 83.9%(26/31),差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.985, P = 0.159$ )。

4. 不良反应:63 例患者中移植前出现外周血  $\text{ANC} \leq 0.01 \times 10^9/\text{L}$  者 33 例(52.4%),其中伊马替尼组 15 例,国产达沙替尼组 18 例,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.790, P = 0.374$ );出现外周血  $\text{PLT} \leq 10 \times 10^9/\text{L}$  者 15 例(23.8%),两组分别为 6 例和 9 例,差异亦无

表1 一线应用国产达沙替尼与伊马替尼组患者临床特征比较

临床特征	伊马替尼组(32例)	国产达沙替尼组(31例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	29(15~61)	31(19~61)	-0.234(z值)	0.815
性别[例(%)]			0.156( $\chi^2$ 值)	0.693
男	17(53.1)	18(58.1)		
女	15(46.9)	13(41.9)		
初诊时WBC[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	57.0(2.0~650.0)	31.4(2.0~471.0)	-0.760(z值)	0.447
染色体核型[例(%)]			9.682( $\chi^2$ 值)	0.021
正常核型	6(18.8)	4(12.9)		
单纯Ph <sup>+</sup>	14(43.8)	6(19.4)		
Ph <sup>+</sup> 伴附加染色体异常	5(15.6)	16(51.6)		
无法确定	7(21.9)	5(16.1)		
诊断至移植时间[月, M(范围)]	3(2~11)	4(2~7)	-2.240(z值)	0.025
移植类型[例(%)]				0.355
同胞全相合移植	9(28.1)	5(16.1)		
单倍型移植	20(62.5)	18(58.1)		
无关全相合移植	2(6.3)	5(16.1)		
自体移植	1(3.1)	3(9.7)		
预处理方案[例(%)]				1.000
白消安/环磷酰胺	30(93.8)	30(96.8)		
全身照射/环磷酰胺	2(6.3)	1(3.2)		

统计学意义( $\chi^2 = 0.918, P = 0.338$ )。非血液学不良反应方面,伊马替尼组常见的为I~II级转氨酶升高(5例),另见阵发性室上性心动过速、皮疹以及静脉血栓各1例;国产达沙替尼组较常见的依次为I~II级转氨酶升高(7例)、I级胆红素升高(2例)、腹泻(2例)、胸腔积液(2例)、静脉血栓(2例)、皮疹(2例)、肌肉疼痛(1例)。感染:伊马替尼组共出现14例次,其中肺部感染6例次,血流感染4例次,肛周感染2例次,上呼吸道感染1例次,带状疱疹1例次;国产达沙替尼组共出现16例次,其中肺部感染7例次,血液感染5例次,上呼吸道感染3例次,泌尿系感染1例次。国产达沙替尼组1例患者因胸腔积液在疾病缓解后换用伊马替尼,其余患者的不良反应及感染经对症治疗后均获控制。

5. 生存分析:截至末次随访,国产达沙替尼组20个月OS及EFS率分别为95.5%、93.5%;伊马替尼组20个月OS及EFS率分别为76.5%、61.4%。两组中位OS、EFS时间均未达到,OS差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.990, P = 0.320$ ),EFS差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.926, P = 0.015$ )(图1)。

6. 预后影响因素分析:纳入年龄(<35岁/ $\geq 35$ 岁)、初诊时WBC(< $30 \times 10^9/L$ / $\geq 30 \times 10^9/L$ )、是否伴附加染色体异常、移植类型(无关全相合移植/同胞

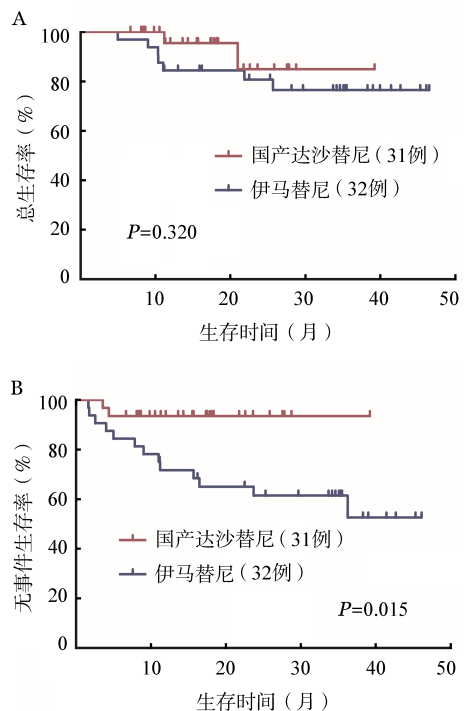


图1 一线应用国产达沙替尼与伊马替尼联合化疗序贯造血干细胞移植的Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病患者总生存(A)与无事件生存(B)比较

全相合移植/单倍型移植/自体移植)、预处理方案(BU/CY或TBI/CY)、诱导治疗4周是否获得CR、诱

导治疗 4 周是否获得 MMR、移植前是否获得 MMR、TKI 种类(国产达沙替尼/伊马替尼)等因素进行影响生存的单因素分析。结果显示,上述因素中仅移植前获得 MMR ( $HR = 0.262, 95\% CI 0.070 \sim 0.983, P = 0.047$ ) 为 OS 的影响因素,其余因素对 OS 均无明显影响( $P$  值均  $> 0.1$ , 表 2)。将移植类型、移植前获得 MMR、TKI 种类等因素纳入 Cox 多因素模型分析对 EFS 的影响,结果显示国产达沙替尼 ( $HR = 0.201, 95\% CI 0.045 \sim 0.896, P = 0.035$ ) 和移植前获得 MMR ( $HR = 0.344, 95\% CI 0.124 \sim 0.956, P = 0.041$ ) 是 EFS 的独立预后保护因素,而移植类型 ( $HR = 0.480, 95\% CI 0.188 \sim 1.229, P = 0.126$ ) 并非 EFS 的独立预后因素(表 3)。

表 2 63 例 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病患者总生存危险因素分析

因素	单因素分析	
	HR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	0.614(0.153 ~ 2.457)	0.490
年龄(<35 岁/≥35 岁)	1.382(0.371 ~ 5.151)	0.630
WBC(<30×10 <sup>9</sup> /L/≥30×10 <sup>9</sup> /L)	0.224(0.028 ~ 1.824)	0.162
附加染色体异常	1.011(0.538 ~ 1.901)	0.972
移植类型	0.816(0.351 ~ 2.278)	0.816
预处理方案	0.047(0.000 ~ 4.65×10 <sup>5</sup> )	0.710
4 周获得 CR	0.374(0.047 ~ 3.012)	0.640
4 周获得 MMR	0.383(0.079 ~ 1.845)	0.231
移植前获得 MMR	0.262(0.070 ~ 0.983)	0.047
TKI(国产达沙替尼/伊马替尼)	0.454(0.092 ~ 2.236)	0.331

注:CR:完全缓解;MMR:主要分子学反应;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

## 讨 论

既往 Yanada 等<sup>[10]</sup>报道,相比于单纯化疗,伊马替尼联合化疗能使 Ph<sup>+</sup> ALL 患者的缓解率达到 95% 以上,并减少复发,从而改善 Ph<sup>+</sup> ALL 的预后。疾病缓解后若序贯 allo-HSCT,则预后更佳<sup>[11-12]</sup>。近来有研究表明,TKI 联合自体造血干细胞移植的疗效可能不逊于 allo-HSCT<sup>[13]</sup>。鉴于此,TKI 联合化疗并序贯造血干细胞移植已经成为 Ph<sup>+</sup> ALL 患者的一线治疗方案。

由于 Ph<sup>+</sup> ALL 的高度恶性,仍有相当一部分患者在上述方案治疗后复发。究其原因, Lee 等<sup>[14]</sup>报道,移植前未获得 MMR 的患者移植后复发率较高,预后较差。我们的结果与之类似,单因素分析显示移植前获得 MMR 能改善 OS ( $HR = 0.262, 95\% CI 0.070 \sim 0.983, P = 0.047$ ),多因素分析显示移植前获得 MMR 是 EFS 的独立预后保护因素 ( $HR = 0.344, 95\% CI 0.124 \sim 0.956, P = 0.041$ )。鉴于此,提高移植前 MMR 率成为改善 Ph<sup>+</sup> ALL 移植患者预后的重要途径。

达沙替尼是第二代 TKI,其对 BCR-ABL 活性的抑制作用比伊马替尼增强 325 倍,比尼洛替尼增强 16 倍<sup>[5]</sup>,且对伊马替尼耐药的绝大多数突变(T315I 除外)均有活性<sup>[15]</sup>。达沙替尼不仅能抑制 BCR-ABL 激酶活性,尚能抑制 Src 家族激酶,后者能促进白血病恶性克隆的增殖,而伊马替尼对 Src 家族激酶并不具有抑制能力<sup>[16]</sup>。此外,达沙替尼可透过血脑屏障杀灭白血病细胞,从而预防与治疗中枢神经系统白血病<sup>[17]</sup>。既往研究表明,对于单纯化疗的 Ph<sup>+</sup> ALL 患者,长期应用达沙替尼有可能获得更好

表 3 63 例 Ph<sup>+</sup> 急性淋巴细胞白血病患者无事件生存危险因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	0.799(0.284 ~ 2.247)	0.671		
年龄(<35 岁/≥35 岁)	1.399(0.506 ~ 3.869)	0.518		
WBC(<30×10 <sup>9</sup> /L/≥30×10 <sup>9</sup> /L)	2.672(0.752 ~ 9.497)	0.129		
附加染色体异常	0.923(0.555 ~ 1.536)	0.758		
移植类型	0.481(0.212 ~ 1.093)	0.080	0.480(0.188 ~ 1.229)	0.126
预处理方案	2.139(0.270 ~ 16.940)	0.471		
4 周获得 CR	0.641(0.083 ~ 4.950)	0.671		
4 周获得 MMR	0.426(0.136 ~ 1.340)	0.145		
移植前获得 MMR	0.321(0.115 ~ 0.890)	0.029	0.344(0.124 ~ 0.956)	0.041
TKI(国产达沙替尼/伊马替尼)	0.188(0.042 ~ 0.843)	0.029	0.201(0.045 ~ 0.896)	0.035

注:CR:完全缓解;MMR:主要分子学反应;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

的血液学及分子学缓解<sup>[18]</sup>。本研究国产达沙替尼组和伊马替尼组移植前MMR率分别为83.9%和68.8%。国产达沙替尼组MMR率较高,但差异无统计学意义,考虑与样本量偏小有关,未来有待更大样本量的研究来证实两组间缓解深度的差异。我们认为,尽管两组移植前MMR率的差异不具有统计学意义,但国产达沙替尼组更优的EFS时间( $\chi^2 = 5.926, P = 0.015$ )与该组较多的患者在移植前获得MMR有一定关系。

既往有研究表明,无论是否行造血干细胞移植,伴附加染色体异常的Ph<sup>+</sup> ALL患者无白血病患者生存和OS均较差<sup>[19-20]</sup>,但这些研究主要是基于伊马替尼应用的数据。本研究国产达沙替尼组的附加染色体异常患者比例较高( $\chi^2 = 9.682, P = 0.021$ ),预后理应更差,但生存分析显示国产达沙替尼组的EFS较伊马替尼组更佳,提示达沙替尼有可能克服某些附加染色体异常带来的不良预后影响。

药物不良反应方面,既往DASISION研究<sup>[21]</sup>表明,达沙替尼一线治疗CML的非血液学不良反应和血液学不良反应均多为1~2级,严重不良反应发生率较低,应用达沙替尼后丙氨酸转氨酶升高、胸腔积液及血小板减少的发生率较伊马替尼高。本研究中伊马替尼组移植前外周血ANC $\leq 0.01 \times 10^9/L$ 共15例(46.9%),国产达沙替尼组18例(58.1%);外周血PLT $\leq 10 \times 10^9/L$ 两组分别为6例(18.8%)和9例(29.0%),提示国产达沙替尼组骨髓抑制可能更明显,但差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.790, P = 0.374$ ;  $\chi^2 = 0.918, P = 0.338$ )。两组最常见的非血液学不良反应均为I~II级转氨酶升高,国产达沙替尼组另有2例患者发生胸腔积液,伊马替尼组无患者发生胸腔积液,这与既往达沙替尼治疗国内初诊CML患者的研究相一致<sup>[6]</sup>。国产达沙替尼组尚有1例患者因胸腔积液而换用伊马替尼,其余患者的不良反应经对症治疗后均获控制。

2013年11月,国产达沙替尼上市,给中国CML和Ph<sup>+</sup> ALL患者接受TKI治疗提供了更多选择。本研究首次回顾性比较了国产达沙替尼与伊马替尼一线治疗Ph<sup>+</sup> ALL患者的有效性和安全性。由于国产达沙替尼上市时间较短以及临床应用比较谨慎,故国产达沙替尼组中位随访时间较短,但两组EFS的差异仍有统计学意义。

总之,本研究结果表明,TKI联合化疗并序贯造血干细胞移植治疗Ph<sup>+</sup> ALL时,与一线应用伊马替尼相比,一线应用国产达沙替尼者EFS更优。但鉴

于本研究为回顾性研究,国产达沙替尼组移植前应用TKI的中位时间略长,且总体随访时间较短,因此本研究结论尚需进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 110(6): 1178-1186. DOI: 10.1002/cncr.22881.
- [2] Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial [J]. *Blood*, 2002, 100(7):2357-2366. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0704.
- [3] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate [J]. *Blood*, 2004, 103(12):4396-4407. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2958.
- [4] Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25(1):41-47. DOI: 10.1038/leu.2010.228.
- [5] O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4500-4505. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0259.
- [6] 周励, 王建祥, 黄晓军, 等. 达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2): 93-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.002.
- [7] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2531-2541. DOI: 10.1056/NEJMoa055229.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.006.
- [9] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(9):789-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [10] Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):460-466. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2177.
- [11] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in

- adults with Ph- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 125(24):3711-3719. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
- [12] Gao L, Zhang C, Gao L, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study in Southwest China [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8:90. DOI: 10.1186/s13045-015-0186-5.
- [13] 刘欣, 姜尔烈, 黄勇, 等. 自体造血干细胞移植联合伊马替尼治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病 16 例临床观察 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (3):250-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.018.
- [14] Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib- based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 2012, 26 (11): 2367-2374. DOI: 10.1038/leu.2012.164.
- [15] Qin Y, Chen S, Jiang B, et al. Characteristics of BCR- ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib- resistant chronic myeloid leukemia patients [J]. Ann Hematol, 2011, 90 (1):47-52. DOI: 10.1007/s00277-010-1039-5.
- [16] Li S. Src- family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome- positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(1):19-26. DOI: 10.1080/10428190701713689.
- [17] Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood- brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. Blood, 2008, 112(4):1005-1012. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.
- [18] Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2010, 116 (12):2070-2077. DOI: 10.1182/blood-2009-12-261586.
- [19] Aldoss I, Stiller T, Cao TM, et al. Impact of additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(7):1326-1329. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.021.
- [20] Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy [J]. Haematologica, 2008, 93 (2):287-290. DOI: 10.3324/haematol.11891.
- [21] 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):1123-1129. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376087.

(收稿日期:2018-01-31)

(本文编辑:王叶青)

## 中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡 豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛

宋永平 张 曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌

侯 明 侯 健 胡 豫 胡建达 黄 河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委 员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王建祥 王健民 王景文

付 蓉 白 海 卢英豪 任汉云 江 明 纪春岩 刘 竞 刘 利 刘 林

刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛

宋永平 张 梅 张 曦 张连生 张晓辉 李 娟 李 艳 李 薇 李 骥

李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿

陈 虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 姚红霞 郑 波 侯 明

侯 健 胡 豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄 河

黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 荻