

国产达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病 早期分子学反应的预后意义

陈怡琳¹ 孟力² 袁国林³ 杨壮志⁴ 黄知平⁵ 张友山⁶ 赵哲⁷ 万楚成⁸
鲍颖⁹ 向航¹⁰ 殷华¹ 陈丽凤¹ 熊颖媛¹ 王龙¹¹ 黎纬明¹

¹武汉华中科技大学同济医学院附属协和医院 430022; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院 430030; ³襄阳市中心医院 441021; ⁴随州市中心医院 441300; ⁵荆州市中心医院 434020; ⁶荆州市第一人民医院 434000; ⁷湖北民族学院附属民大医院 445000; ⁸十堰市太和医院 442000; ⁹襄阳市第一人民医院 441000; ¹⁰恩施土家族苗族自治州中心医院 445000; ¹¹荆门市第一人民医院 448000

通信作者:黎纬明, Email: lee937@126.com; 王龙, Email: 1250980880@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.015

Prognostic significance of early molecular response after second-line treatment with dasatinib of chronic myeloid leukemia patients

Chen Yilin¹, Meng Li², Yan Guolin³, Yang Zhuangzhi⁴, Huang Zhiping⁵, Zhang Youshan⁶, Zhao Zhe⁷, Wang Chucheng⁸, Bao Ying⁹, Xiang Hang¹⁰, Yin Hua¹, Chen Lifeng¹, Xiong Yingyuan¹, Wang Long¹¹, Li Weiming¹

¹Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ² Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ³Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China; ⁴Suizhou Central Hospital, Suizhou 441300, China; ⁵Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, China; ⁶The First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434000, China; ⁷MinDa Hospital Affiliated to Hubei Institute for Nationalities, Enshi 445000, China; ⁸Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442000, China; ⁹The First People's Hospital of Xiangyang, Xiangyang 441000, China; ¹⁰Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China; ¹¹ The First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China

Corresponding author: Li Weiming, Email: lee937@126.com; Wang Long, Email: 1250980880@qq.com

一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼的问世,显著地改善了慢性髓性白血病(CML)的生存期^[1]。然而,约30%的患者在接受伊马替尼的治疗过程中,因耐药、不耐受等原因终止伊马替尼治疗^[2]。二代TKI达沙替尼二线治疗CML可取得较好的疗效^[3]。已有研究证实,通过早期分子学反应可预测达沙替尼二线治疗CML的预后^[4]。国产达沙替尼临床上已用于二线治疗CML慢性期(CP),且具有较好的疗效与安全性^[5]。但国内尚缺乏国产达沙替尼二线治疗CML-CP预后与早期分子学反应关系的相关研究。本研究以此为出发点,旨在分析早期分子学反应的预后意义,为优化临床治疗方案提供一定的依据。

对象与方法

1. 对象:回顾性收集2015年3月至2018年7月在湖北省CML协作组所属医院(华中科技大学同济医学院附属协和医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、荆门市第一人民医院、襄阳市中心医院、随州市中心医院、荆州市中心医

院、荆州市第一人民医院、湖北民族学院附属民大医院、十堰市太和医院、襄阳市第一人民医院和恩施土家族苗族自治州中心医院)就诊的二线服用国产达沙替尼(均为正大天晴药业集团股份有限公司产品)的CML-CP患者资料。CML-CP的诊断标准符合中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)^[6]。转换达沙替尼二线治疗的原因包括伊马替尼耐药和不耐受,伊马替尼耐药和不耐受定义参见文献^[7]。

国产达沙替尼治疗CML-CP患者的初始剂量为100 mg,每日1次,并定期进行血常规、骨髓细胞形态学、分子生物学检查,根据疗效及不良反应进行剂量调整。

2. 评估指标:早期分子学反应包括达沙替尼治疗3、6个月时的分子学反应。评估指标为随访时间内累积完全细胞遗传学反应(CCyR)获得率、累积主要分子学反应(MMR)获得率、无进展生存(PFS)率、无事件生存(EFS)率。根据中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)^[6],CCyR指无Ph⁺染色体中期分裂象;MMR指BCR-ABL^{IS}≤0.1%。PFS时间指达沙替尼治疗开始到疾病进展至加速期

或急变期的时间。EFS时间指从达沙替尼治疗开始到出现任一下情况的时间:疾病由慢性期进展至加速期或急变期,治疗失败^[8],改变治疗方案,患者死亡。

3. 随访:通过协作组各医院门诊随访,随访截止时间为2018年7月,中位随访时间为23(4~45)个月。

4. 统计学处理:采用SPSS22.0软件进行统计学处理。单因素分析采用卡方检验,通过Logistic进行影响疗效多因素分析,应用Cox回归模型进行多因素生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基线及治疗情况:研究共纳入58例国产达沙替尼二线治疗的CML-CP患者,男35例(56.9%),女25例(43.1%),中位年龄为39(12~67)岁,中位病程为48(15~182)个月,一线TKI治疗中位时间为48个月。45例(77.6%)患者因伊马替尼耐药转达沙替尼,13例(22.2%)患者因伊马替尼不耐受转达沙替尼。达沙替尼治疗前分子学水平:BCR-ABL^{IS} > 10%、≤10%的患者分别有37例(63.8%)、21例(36.2%)。达沙替尼二线治疗时间为23(4~45)个月。患者服用达沙替尼的初始剂量为100 mg,1例患者曾因血液学不良反应停药,10例患者因不良反应将达沙替尼减量。

2. 早期分子学反应与疗效的关系:本研究中,截至随访

时间,3个月时BCR-ABL^{IS} ≤ 1%患者较BCR-ABL^{IS} > 1%~10%、BCR-ABL^{IS} > 10%组患者获得更高的CCyR率(94.1%、88.9%、26.7%, $P < 0.001$)、MMR率(88.2%、55.6%、20.0%, $P < 0.001$)、EFS率(91.2%、66.7%、46.7%, $P = 0.003$)。6个月时BCR-ABL^{IS} ≤ 1%患者较BCR-ABL^{IS} > 1%~10%、BCR-ABL^{IS} > 10%组患者获得更高的CCyR率(90.2%、77.8%、0, $P < 0.001$)、MMR率(85.4%、33.3%、0, $P < 0.001$)、EFS率(87.8%、66.7%、25.0%, $P = 0.001$)。3个月时BCR-ABL^{IS} ≤ 1%、BCR-ABL^{IS} > 1%~10%、BCR-ABL^{IS} > 10%三组患者的PFS率分别为97.1%、100.0%、93.3% ($P = 0.666$),6个月时分别为97.6%、100.0%、87.5% ($P = 0.299$),差异均无统计学意义,可能与研究中发生加速急变病例数少有关(表1)。

3. 预后因素分析:单因素分析结果显示,换用国产达沙替尼原因、达沙替尼前病程、换药前分子学反应、3个月、6个月时分子学反应是患者获得CCyR、MMR和EFS的影响因素。多因素分析结果显示:3个月时分子学反应是影响患者获得CCyR的独立因素($P = 0.009$),与BCR-ABL^{IS} > 10%患者相比,BCR-ABL^{IS} ≤ 1% ($OR = 24.990$, $P = 0.004$)、BCR-ABL^{IS} > 1%~10% ($OR = 36.699$, $P = 0.023$)患者更容易达到CCyR。3个月时分子学反应与患者获得MMR相关($P = 0.001$),与BCR-ABL^{IS} > 10%患者相比,3个月时BCR-

表1 影响慢性髓性白血病慢性期患者疗效及预后的单因素分析[反应或生存例数/评估例数(%)]

| 因素 | CCyR | | MMR | | PFS | | EFS | |
|-----------------------------|--------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | CCyR | P值 | MMR | P值 | PFS | P值 | EFS | P值 |
| 性别 | | 0.983 | | 0.729 | | 0.842 | | 0.983 |
| 男 | 25/33(75.8) | | 21/33(63.6) | | 32/33(97.0) | | 25/33(75.8) | |
| 女 | 19/25(76.0) | | 17/25(68.0) | | 24/25(96.0) | | 19/25(76.0) | |
| 年龄 | | 0.364 | | 0.083 | | 0.763 | | 0.364 |
| <35岁 | 16/23(69.6) | | 12/23(52.2) | | 22/23(95.7) | | 16/23(69.6) | |
| ≥35岁 | 28/35(80.0) | | 26/35(74.3) | | 34/35(97.1) | | 28/35(80.0) | |
| 换用达沙替尼原因 | | 0.021 | | 0.012 | | 0.309 | | 0.004 |
| 耐药 | 31/45(68.9) | | 26/45(57.8) | | 43/45(95.6) | | 31/45(68.9) | |
| 不耐受 | 13/13(100.0) | | 12/13(92.3) | | 13/13(100.0) | | 13/13(100.0) | |
| 达沙替尼前病程 | | 0.043 | | 0.028 | | 0.119 | | 0.043 |
| ≤12个月 | 23/26(88.5) | | 21/26(80.8) | | 26/26(100.0) | | 23/26(88.5) | |
| >12个月 | 21/32(65.6) | | 17/32(53.1) | | 30/32(93.8) | | 21/32(65.6) | |
| 换药前BCR-ABL ^{IS} 水平 | | 0.009 | | 0.198 | | 0.685 | | 0.050 |
| >10% | 24/37(64.9) | | 22/37(59.5) | | 36/37(97.3) | | 25/37(67.6) | |
| ≤10% | 20/21(95.2) | | 16/21(76.2) | | 20/21(95.2) | | 19/21(90.5) | |
| 3个月BCR-ABL ^{IS} 水平 | | 0.000 | | 0.000 | | 0.666 | | 0.003 |
| 10% | 4/19(26.7) | | 3/15(20.0) | | 14/15(93.3) | | 7/15(46.7) | |
| >1%~10% | 8/9(88.9) | | 5/9(55.6) | | 9/9(100.0) | | 6/9(66.7) | |
| ≤1% | 32/34(94.1) | | 30/34(88.2) | | 33/34(97.1) | | 31/34(91.2) | |
| 6个月BCR-ABL ^{IS} 水平 | | 0.000 | | 0.000 | | 0.299 | | 0.001 |
| 10% | 0 | | 0 | | 7/8(87.5) | | 2/8(25.0) | |
| >1%~10% | 7/9(77.8) | | 3/9(33.3) | | 9/9(100.0) | | 6/9(66.7) | |
| ≤1% | 37/41(90.2) | | 35/41(85.4) | | 40/41(97.6) | | 36/41(87.8) | |

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;PFS:无进展生存;EFS:无事件生存

ABL^{IS}≤1% (OR = 133.669, P < 0.001)、BCR-ABL^{IS} > 1% ~ 10% (OR = 13.018, P = 0.033)患者较更容易达到MMR。3个月时分子学反应亦与患者获得EFS相关,3个月时BCR-ABL^{IS}≤1% (OR = 133.669, P = 0.043)患者较BCR-ABL^{IS} > 10%更容易达到EFS(表1)。

讨 论

TKI的出现显著延长CML患者的生存期,极大改善预后。但对于耐药或不耐受的患者,如何调整治疗方案是临床医师关注的重点。TKI治疗CML患者预后的影响因素研究,可为优化临床决策提供一定的依据。本研究回顾性分析国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者临床资料,结果显示达沙替尼二线治疗CML患者早期分子学反应对评估预后有重要意义,可作为早期干预达沙替尼二线耐药患者治疗的依据之一。

TKI二线治疗CML-CP患者预后因素研究强调早期分子学反应对预测细胞遗传学、分子学反应及预后的重要意义^[9-10]。Milojkovic等^[11]的研究纳入TKI二线治疗的119例CML患者,3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%组和BCR-ABL^{IS} > 10%组CCyR率、EFS率分别为49.3%和13.0% (P < 0.001)、67.2%和11.2% (P < 0.001)。本研究结果与上述研究类似,3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%患者疗效及预后显著优于BCR-ABL^{IS} > 10%患者。根据ELN指南^[8],达沙替尼二线治疗3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%为获得最佳反应,结果显示3个月获得最佳反应患者疗效及预后显著优于未达最佳反应者。影响患者获得CCyR、MMR、EFS的多因素分析结果显示:3个月BCR-ABL^{IS}水平与患者获得CCyR、MMR、EFS相关,进一步证实3个月时分子学反应的预后意义。

国外有关6个月时BCR-ABL^{IS}水平对预后影响的研究结论不一。Kim等^[12]分析3个月及6个月时BCR-ABL^{IS}水平对预后的影响,结果显示:3个月时BCR-ABL^{IS} < 1%组患者的PFS率优于BCR-ABL^{IS} 1% ~ 10%、BCR-ABL^{IS} ≥ 10%患者,而6个月时BCR-ABL^{IS} < 1%组、BCR-ABL^{IS} 1% ~ 10%组、BCR-ABL^{IS} ≥ 10%组患者的PFS率差异无统计学意义,得出3个月时BCR-ABL^{IS}水平的评估预后价值优于6个月的结论。而在Ribeiro等^[13]的研究中,3个月时BCR-ABL < 10%、6个月时BCR-ABL < 1%患者较3个月时BCR-ABL < 10%且6个月时BCR-ABL > 1%组、3个月时BCR-ABL > 10%且6个月时BCR-ABL > 1%组可获得更高的PFS率,证实6个月时BCR-ABL^{IS}水平对评估预后也具有一定意义。本研究与Ribeiro等的研究结果类似,6个月时BCR-ABL^{IS} < 1%组患者的CCyR、MMR、EFS率高于BCR-ABL^{IS} 1% ~ 10%、BCR-ABL^{IS} > 10%患者,提示6个月时BCR-ABL^{IS}较低的患者可取得较好疗效;另外本研究中,6个月时BCR-ABL^{IS} > 10%的8例患者在治疗12个月时BCR-ABL^{IS}仍大于10%,且在随访时间内均未获得CCyR、MMR。根据ELN指南^[11],达沙替尼二线治疗6个月时BCR-ABL^{IS}≤10%为获得最佳反应。本研究结果显示大多6个月未获得最佳反应者

在随访时间内未获得MMR,进一步证实6个月时分子学反应对评估预后的重要价值。

本研究结果与ELN指南^[8]一致,在达沙替尼二线治疗CML的过程中,应规范进行3、6个月时的分子学监测,更应综合3、6个月时分子学反应评估预后,以优化临床决策。对于3个月时BCR-ABL^{IS} > 10%患者可选择继续当前治疗或调整治疗方案,而6个月时BCR-ABL^{IS} > 10%患者推荐换用三代TKI或行造血干细胞移植,以获得更好疗效和长期生存^[14-15]。

本研究为回顾性研究,临床样本量较小,可能导致统计误差。达沙替尼二线治疗CML患者预后与早期分子学反应的关系仍需要大样本、前瞻性临床试验来证实。

参 考 文 献

- [1] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (14):1031-1037. DOI: 10.1056/NEJM200104053441401.
- [2] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [3] 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.
- [4] Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study [J]. *Blood*, 2014, 123 (15):2317-2324. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532341.
- [5] 苏梅芳,周小芳,孟力,等. 国产与原研达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病慢性期患者的有效性对比研究[J]. *临床血液学杂志*, 2017, (5):710-713.
- [6] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓系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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [7] 黄晓军,胡建达,李建勇,等. 达沙替尼对中国慢性髓系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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.001.
- [8] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (35):6041-6051. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
- [9] 靖璇,杨岚,刘代红. TKI治疗慢性髓系白血病的疗效及获得深层分子反应的相关影响因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25 (6): 1597-1604. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.06.003.
- [10] Inokuchi K, Kumagai T, Matsuki E, et al. Efficacy of molecular response at 1 or 3 months after the initiation of dasatinib treatment can predict an improved response to dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant Japanese patients with chronic myelogenous leukemia during the chronic phase [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2014, 54(3):197-204.

- [11] Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients [J]. *Blood*, 2012, 119(8):1838-1843. DOI: 10.1182/blood-2011-10-383000.
- [12] Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, et al. BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(5):630-639. DOI: 10.1111/bjh.12187.
- [13] Ribeiro BF, Vergilio BR, Miranda EC, et al. BCR-ABL1 Transcript Levels at 3 and 6 Months Are Better for Identifying Chronic Myeloid Leukemia Patients with Poor Outcome in Response to Second-Line Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors after Imatinib Failure: A Report from a Single Institution [J]. *Acta Haematol*, 2015, 134(4):248-254. DOI: 10.1159/000430835.
- [14] Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase [J]. *Blood*, 2003, 101(2):441-445. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0535.
- [15] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22):2075-2088. DOI: 10.1056/NEJMoa1205127.

(收稿日期:2018-11-01)
(本文编辑:王叶青)

·病例报告·

克拉屈滨治疗成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例

王秀平^{1,2} 吴涛¹ 郭敏¹ 葱瑞¹ 潘耀柱¹ 王存邦¹ 白海¹

¹兰州军区兰州总医院全军血液病中心 730050; ²庆阳市宁县春莱乡镇卫生院, 甘肃庆阳 745211

通信作者:白海, Email: baihai98@tom.com

基金项目:甘肃省自然科学基金(145RJZA151)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.016

Adult Langerhans cell histiocytosis treated by cladribine: a case report

Wang Xiuping^{1,2}, Wu Tao¹, Guo Min¹, Xi Rui¹, Pan Yaozhu¹, Wang Cunbang¹, Bai Hai¹

¹Department of Hematology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, Lanzhou, 730050, China;

²Township Health Clinics, Chunrong Xiang, Ning Xian, Gansu Qingyang 745211, China

Corresponding author: Bai Hai, Email: baihai98@tom.com

患者,男,73岁。入院前2年无明显诱因出现双眼视力进行性下降,未予重视。此后逐渐出现双眼球突出,于入院前1个月左眼失明,右眼光感,无发热、皮疹、骨痛。当地医院颅脑MRI平扫+增强:双侧眶内外侧部病变,性质待定,考虑炎性假瘤可能性大。行眼部手术,左眼眶内肿物病理:组织弥漫成片,浸润横纹肌,细胞体积较大,胞质丰富、淡染,核卵圆形、椭圆形或不规则形,核仁部分可见,难见核沟,可见核分裂,伴大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润;免疫组化:CD68(部分+),S-100(部分+),CD20(部分+),CD79α(部分+),CD3(部分+),CD5(部分+),Ki-67(约20%+),CD1a(部分+),CD163(+),CD34(-),CK(-)。考虑朗格汉斯细胞组织细胞增生症。

入院查体:双眼球突出,眼睑水肿,粗测双眼视力:左眼失明,右眼光感,双侧下颌可触及单个黄豆大小淋巴结,质韧,无触痛,与周围组织无粘连,胸骨无压痛。PET/CT:双侧泪腺区及眶内软组织、右侧胸膜及全身多发淋巴结FDG代谢异常增高,结合病理考虑符合朗格汉斯细胞组织细胞增生症代谢改变。头颅MRI:①左侧眶内软组织(不规则形长T1等

稍短T2信号,大小约2.0 cm×0.9 cm),双侧眼直肌增粗,左侧显著,结合病史,考虑为朗格汉斯细胞组织增生表现;②左侧晶状体变薄。外周血细胞形态示:嗜酸性粒细胞10%。血常规、肝肾功能检查正常。根据患者临床表现、辅助检查、外院病理结果及累及部位,诊断:朗格汉斯细胞组织细胞增生症(多部位、多系统)。

予克拉屈滨9 mg/d×3 d化疗,化疗后观察血常规及肝功能等,未见明显不良反应,此后给予10 mg/d×5 d,每月1次,共计5个疗程,化疗3个疗程后眼球突出及眼睑水肿情况逐渐改善,视力较前缓慢改善。复查全身PET/CT:双侧泪腺区及眶内软组织及全身多发淋巴结FDG代谢异常增高,结合病理考虑符合朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗后改变,与治疗前PET/CT相比双侧泪腺区及眶内软组织大小及代谢程度相仿,全身多发淋巴结体积减小、数目减少。此后患者规律复查,病情平稳,未见新发病灶。

(收稿日期:2018-11-28)

(本文编辑:董文革)