

国产达沙替尼治疗新诊断的慢性髓性白血病慢性期患者疗效及安全性分析

俞文娟¹ 杜新² 王伟光³ 楼瑾² 刘澎³ 孟力⁴ 金洁¹

¹浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003;²深圳市第二人民医院 518035;³复旦大学附属中山医院,上海 200032;⁴华中科技大学同济医学院附属同济医院,武汉 430030

通信作者:金洁,Email:jiej0503@163.com;孟力,Email:mengli@tjh.tjmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.011

Efficacy and safety of domestic dasatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase

Yu Wenjuan¹, Du Xin², Wang Weiguang³, Lou Jin², Liu Peng³, Meng Li⁴, Jin Jie¹

¹The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China;

²Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China; ³Zhongshan Hospital, Fudan University,

Shanghai 200032, China; ⁴Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Jin Jie, Email: jiej0503@163.com; Meng Li, Email: mengli@tjh.tjmu.edu.cn

美国食品药品监督管理局(FDA)相继于2006、2010年批准原研达沙替尼(商品名:施达赛)用于二线 and 一线治疗成人慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者。2013年9月国内首仿达沙替尼(商品名:依尼舒)被国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市,在国内二线治疗CML-CP上具有较好的疗效和安全性^[1-2];但国产达沙替尼在国内并没有一线治疗适应证。鉴于此,我们开展了多中心、开放性、前瞻性、单臂临床研究,旨在评价国产达沙替尼初始治疗新诊断的成人CML-CP患者的有效性和安全性,为中国CML-CP患者一线应用国产达沙替尼提供循证医学证据。

病例与方法

1. 病例:本研究为多中心、开放性、前瞻性、单臂临床研究,纳入2016年4月至2017年12月于浙江大学医学院附属第一医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、深圳市第二人民医院、复旦大学附属中山医院就诊的CML-CP患者。入组标准:①年龄≥18周岁;②首次使用研究药物前6个月内明确诊断Ph⁺CML-CP患者,诊断标准参照2016版中国CML诊断与治疗指南^[3];③ECOG评分0~2分;④肝肾等主要器官功能正常[血清ALT和AST≤2.5×正常值下限(ULN);血清肌酐(Cr)≤1.5×ULN;血钾、镁、磷和总钙量≥ULN等];⑤受试者自愿参加并签署知情同意书,签署知情同意书过程符合《药物临床试验质量管理规范》要求。排除既往接受抗CML药物治疗(羟基脲除外)、肝肾功能不全、合并其他原发恶性肿瘤、正在接受强CYP3A4抑制

剂/诱导剂治疗、对本类制剂过敏或研究者因其他原因认为不适合入组的患者。本研究获得参研中心医学伦理委员会批准[2015伦审第(141)号]。

2. 治疗方案:所有患者均使用国产达沙替尼(商品名:依尼舒,正大天晴药业集团股份有限公司产品)治疗,具体方案为:起始剂量100 mg/d,口服,每日1次。治疗过程中根据患者的不良反应适当调整用药剂量。

3. 疗效评估标准:根据2013版欧洲白血病网络治疗指南(ELN)^[4]评估患者疗效,包括完全血液学反应(CHR)、完全细胞遗传学反应(CCyR)、分子学反应,分子学反应包括主要分子学反应(MMR)、深度分子学反应(deep molecular response, DMR, MR4.0及以上);最佳疗效反应被定义为TKI治疗3个月时BCR-ABL^{IS}≤10%、6个月时BCR-ABL^{IS}≤1%或12个月时BCR-ABL^{IS}≤0.1%。

4. 安全性评估标准:根据美国国家癌症研究所(NCI)制定的常见不良事件评价标准(CTCAE)4.0版,对不良事件(adverse event, AE)进行分级(I~IV)。

5. 随访:通过参研中心各医院门诊随访,随访截止时间为2019年12月,中位随访时间为24(7~24)个月。

6. 统计学处理:统计分析采用SAS 9.3统计分析软件计算,可信区间采用95%的可信度(95%CI)。

结果

1. 基线特征:本研究共纳入55例国产达沙替尼一线治疗的CML-CP患者,其中男32例,女23例,中位年龄45(21~

72)岁; Sokal 评分低危患者 30 例(54.5%), 中危患者 21 例(38.2%), 高危患者 4 例(7.3%)。患者临床特征详见表 1。

表 1 55 例慢性髓性白血病慢性期患者基线特征

基线特征	数值
年龄[岁, M(范围)]	45 (21 ~ 72)
男性(%)	58.2
Sokal 评分(%)	
低危	54.5
中危	38.2
高危	7.3
ECOG 评分(%)	
0 分	94.5
1 分	5.5
外周血原始细胞[%, M(范围)]	0 (0 ~ 5)
骨髓原始细胞[%, M(范围)]	1 (0 ~ 6)
WBC [$\times 10^9/L$, M(范围)]	15.7 (2 ~ 195)
HGB [g/L, M(范围)]	113 (60 ~ 167)
PLT [$\times 10^9/L$, M(范围)]	445 (72 ~ 2 242)
Ph ⁺ 细胞 [%, M(范围)]	100 (0 ~ 100)
BCR-ABL ^{IS} 水平[%, M(范围)]	70 (5 ~ 507)

2. 疗效评估: 治疗 3 个月时, 共 55 例患者进行疗效评估, 其中 81.8% (45/55) 的患者获得最佳疗效反应。89.1% (49/55) 的患者获得 CHR; 74.1% (40/54) 的患者获得 CCyR; 14.5% (8/55) 的患者达到 MMR (BCR-ABL^{IS} \leq 0.1%), 其中 5.5% (3/55) 达到 MR4.0 (BCR-ABL^{IS} \leq 0.01%), 1.8% (1/55) 达到 MR4.5 (BCR-ABL^{IS} \leq 0.0032%)。

治疗 6 个月时, 共 55 例患者进行疗效评估, 其中 76.4% (42/55) 的患者获得最佳疗效反应。92.7% (51/55) 的患者达 CHR。52.7% (29/55) 的患者达到 MMR, 其中 27.3% (15/55) 达到 MR4.0, 21.8% (12/55) 达到 MR4.5。

治疗 12 个月时, 3 例退组 (1 例因妊娠, 1 例因 I ~ II 级胸腔积液, 1 例因 III 级血小板减少), 共 52 例患者进行疗效评估, 其中 80.8% (42/52) 的患者获得最佳疗效反应。96.2% (50/52) 的患者获得 CHR; 93.9% (46/49) 的患者获得 CCyR; 80.8% (42/52) 的患者达到 MMR, 其中 38.5% (20/52) 达到 MR4.0, 28.8% (15/52) 达到 MR4.5。Sokal 评分低危和中高危患者 MMR 率分别为 85.7% (24/28) 和 75.0% (18/24), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 安全性评估: 对 55 例患者进行不良事件评估, 结果显示大部分患者对国产达沙替尼均可耐受, 安全性良好, 详见表 2。随访 12 个月时, 52 例可评估患者中 23 例 (44.2%) 接受剂量调整, 5 例因 I ~ II 级胸腔积液。无患者发生疾病进展。

血液学不良事件: 55 例患者中 36 例 (65.5%) 发生血小板减少; 发生 III ~ IV 级血小板减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血的患者分别为 7 例 (12.7%)、9 例 (16.4%)、1 例

(1.8%) 和 2 例 (3.6%), 经减量或短暂停药均可恢复。

非血液学不良事件: 本研究中非血液学不良事件发生率由高到低依次为 ALT 升高、低磷血症、胸腔积液、AST 升高、LDH 升高、蛋白尿等, 多为 I ~ II 级, 患者多可耐受; III 级不良事件少见, 无患者出现 IV 级非血液学不良事件。其中 10 例 (18.2%) 患者发生胸腔积液, 均为 I ~ II 级, 7 例于用药 3 个月内首次出现。

表 2 国产达沙替尼治疗 55 例新诊断的慢性髓性白血病慢性期患者安全性评估 [例 (%)]

不良事件	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计
血液学不良事件			
血小板计数下降	29 (52.7)	7 (12.7)	36 (65.5)
中性粒细胞减少	22 (40.0)	9 (16.4)	31 (56.4)
白细胞减少	27 (49.1)	1 (1.8)	28 (50.9)
贫血	20 (36.4)	2 (3.6)	22 (40.0)
非血液学不良事件			
ALT 升高	12 (21.8)	1 (1.8)	13 (23.6)
低磷血症	10 (18.2)	2 (3.6)	12 (21.8)
AST 升高	9 (16.4)	0 (0)	9 (16.4)
LDH 升高	8 (14.5)	0 (0)	8 (14.5)
蛋白尿	6 (10.9)	1 (1.8)	7 (12.7)
胸腔积液	10 (18.2)	0 (0)	10 (18.2)

讨 论

国际多中心随机对照 III 期 DASISION 研究证实, 达沙替尼 100 mg, 每日 1 次口服, 能有效用于 CML-CP 的一线长期治疗, 并且安全性良好^[5]。但原研达沙替尼在国内尚未申报一线治疗适应证。基于此, 我们开展了多中心、开放性、前瞻性、单臂临床研究, 旨在评价国产达沙替尼治疗 CML-CP 患者的有效性和安全性。在这一项研究中, 国产达沙替尼剂量为 100 mg, 每日 1 次。

DASISION 5 年随访研究证实接受达沙替尼治疗的患者分子学缓解率更高, 而 3 个月获得 BCR-ABL^{IS} \leq 10% 的患者无进展生存 (PFS) 期及总生存 (OS) 期显著延长, 提示早期分子学反应对评估预后具有重要意义, 而且分子学反应深度也是决定 CML 停药和实现无治疗缓解 (TFR) 的一个关键因素^[5-6]。本研究结果显示, 国产达沙替尼治疗 3、6、12 个月时分别有 81.8%、76.4%、80.8% 的患者达到最佳疗效反应。同时, 国产达沙替尼治疗 12 个月 MR4.0 率及 MR4.5 率分别为 38.5% 及 28.8%, 高于 DASISION 研究中的 MR4.0 率及 MR4.5 率 (5%)^[5]。通过对比本研究与 DASISION 研究达沙替尼组患者的基线特征发现, 本研究入组患者质量在多方面更优, 可能是造成疗效显著优于 DASISION 研究的主要原因, 包括 ECOG 0 分患者比例 (94.5% 对 82%)、Hasford 低中危患者比例 (91% 对 81%)、中位外周血和骨髓原始细胞比例 [0 (0 ~ 5%) 对 1% (0 ~ 10%)], 1% (0 ~ 6%) 对 2% (0 ~

14%)] ,其中原始细胞比例的差异源自我国诊断CML-CP基于WHO外周血或骨髓中原始细胞<10%的标准,美国MDACC标准为<15%。此外,本研究中自诊断到入组接受达沙替尼治疗中位时间更短[17(2~111)d对30(1~291)d],可能更早接受达沙替尼治疗会让CML-CP患者获益更多。本研究目前的结果显示国产达沙替尼能快速且深度靶向清除BCR-ABL融合基因,从而抑制BCR-ABL激酶活性。该结论仍需延长随访时间予以证实。

既往研究证实CML患者接受12个月伊马替尼治疗同时获得CCyR及MMR预示进展风险更低^[7]。MMR的获得与持续CCyR相关^[8-9]。接受伊马替尼治疗12个月时获得MMR的患者在随访8年后均未发生加速或急变^[10]。因此,在长期随访中,更多的患者快速并同时获得CCyR及MMR成为一个非常重要的治疗目标^[7]。本研究结果显示,国产达沙替尼治疗12个月CCyR率达93.9%,MMR率达80.8%,疗效理想,高于历史对照DASISION研究CCyR率(83%)和MMR率(46%)。更令人兴奋的是,本研究治疗3个月即获得74.1%的CCyR率,足以反映国产达沙替尼快速起效的特点。需指出的是,我们目前的研究随访时间短,不足以反映国产达沙替尼对OS的影响。另外,IRIS研究表明,不同Sokal评分分层患者经伊马替尼治疗后所获得的CCyR率和MMR率差异有统计学意义^[10-11];但本研究结果中,Sokal评分低危和中高危患者接受国产达沙替尼治疗12个月获得的MMR率分别为85.7%和75.0%,差异并无统计学意义($P>0.05$),提示国产达沙替尼可能改善Sokal中高危患者的预后,但由于本研究高危患者占比不足10%,未来还需要扩大样本量的研究予以证实。

安全性评估结果显示,本组病例中血液学不良事件较非血液学不良事件多见,其中血小板计数下降的发生率最高,达65.5%。血液学不良事件以I~II级为主,无需特殊处理。而III~IV级不良事件多经过减量或短暂停药即可恢复。非血液学不良事件亦多为I~II级,III级非血液学不良事件少见,无患者发生IV级非血液学不良事件。ALT升高最常见,发生率为23.6%。备受关注的胸腔积液发生率为18.2%(10/55),均为I~II级,导致1例患者中途退出研究、1例暂停用药、4例剂量调整、1例暂停用药且剂量调整,多数患者经减量或暂停用药后获得缓解。10例出现胸腔积液的患者中,7例于用药后3个月内首次出现胸腔积液;12个月CCyR率为100%(8/8,1例未查,1例退组),12个月MMR率为89%(8/9,1例退组),高于总体人群的93.9%和80.8%。DASISION 1年随访研究中胸腔积液的发生率为10%,26例患者12个月CCyR率为92%^[12];随访5年胸腔积液的发生率28%,96%的患者达到经确认的CCyR,82%达到MMR^[5]。CA180-034研究两年随访中^[13],二线使用达沙替尼(100mg每日1次)的CML-CP患者胸腔积液发生率为14%,发生胸腔积液的患者与未发生的患者相比,PFS与OS相似,CCyR率更高($OR=2.1,95\%CI 1.3\sim 3.5$),胸腔积液不良反应并未影响达沙替尼的短期与长期疗效,且可能加快达沙替尼的反

应率。因胸腔积液退组的患者年龄72岁,是10例患者中唯一70岁以上的患者,退组时间为第二次胸腔积液出现后。D-First研究表明:胸腔积液的发生与年龄有关,年龄>60岁的患者胸腔积液发生率显著高于年龄<60岁的患者($P<0.01$)^[14]。本研究中,所有患者随访1年无一例发生肺动脉高压,但我们依然强调严密监测心脏超声检查,以尽早发现并处理肺动脉高压。此外,Marin等^[15-16]证实不良事件的发生会降低患者服用TKI药物的依从性,但本研究无一例患者存在依从性问题。

总之,我们的研究结果初步显示,CML-CP患者一线接受国产达沙替尼治疗能快速获得CCyR及MMR,相当比例的患者还能获得更深的分子学反应,同时安全性良好。

参考文献

- [1] 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, 30(5):710-713.
- [2] 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.
- [3] 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
- [4] 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. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [5] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(20): 2333-2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [6] Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(5): 353-360. DOI: 10.1016/j.clml.2018.03.004.
- [7] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy [J]. Blood, 2009, 113(25): 6315-6321. DOI: 10.1182/blood-2008-07-166694.
- [8] Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCyR) predicts a better duration of CCyR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10):3037-3042. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2574.
- [9] Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels

- at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML[J]. *Blood*, 2006, 107(11):4250-4256. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4406.
- [10] Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib[J]. *Blood* (ASH annual meeting abstract), 2009, 114(22): 462.
- [11] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23):2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa062867.
- [12] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24):2260-2270. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315.
- [13] Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion [J]. *Cancer*, 2010, 116(2):377-386. DOI: 10.1002/cncr.24734.
- [14] Hagihara M, Iriyama N, Yoshida C, et al. Association of pleural effusion with an early molecular response in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: Results of a D-First study[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5):2976-2982. DOI: 10.3892/or.2016.5110.
- [15] Eliasson L, Clifford S, Barber N, et al. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(5):626-630. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.10.017.
- [16] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2381-2388. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3087.

(收稿日期:2019-11-30)

(本文编辑:王叶青)

IDH1 基因调控 THP-1 细胞凋亡和化疗药物敏感性的机制研究

马秋玲^{1,2,3} 杨敏¹ 金洁¹¹浙江大学医学院附属第一医院血液科,杭州 310003;²河南中医药大学第二附属医院血液科,郑州 450002;³河南中医药大学,郑州 450046

通信作者:金洁, Email: jie0503@163.com

基金项目:河南省科技攻关项目(162102310455);河南省高校科技创新人才支持计划(17HASTTT046);国家自然科学基金(U1404806)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.012

How does IDH1 gene regulate THP-1 cell apoptosis and chemosensitivity?

Ma Qiuling^{1,2,3}, Yang Min¹, Jin Jie¹¹Department of Hematology & Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, 310003 China; ²Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; ³Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

异柠檬酸盐脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的限速酶,催化柠檬酸为 α 酮戊二酸

(α -ketoglutarate, α -KG),其家族包括IDH1、IDH2和IDH3三个成员, IDH1定位于细胞质和过氧化物酶体中, IDH2和