

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

陈怡琳¹ 王龙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 孟力¹¹ 黎纬明¹

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; ²荆门市第一人民医院 448000; 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, 湖北恩施 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华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030

通信作者: 黎纬明, Email: lee937@126.com; 孟力, Email: mengli@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨国产酪氨酸激酶抑制剂(TKI)达沙替尼(商品名:依尼舒)二线治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的疗效及安全性。方法 回顾性分析2016年3月至2018年7月湖北省CML协作组成员医院收治的二线服用国产达沙替尼的CML-CP患者的病例资料,统计患者治疗3、6和12个月时最佳反应率、累积完全细胞遗传学反应(CCyR)率、累积主要分子学反应(MMR)率、无进展生存(PFS)、无事件生存(EFS)情况及不良反应情况。结果 共纳入83例CML-CP患者,中位随访时间为23(4~45)个月,达沙替尼治疗3、6、12个月最佳反应率分别为77.5%(54/71)、72.6%(61/75)、60.7%(51/69)。至随访截止,累积CCyR率、MMR率分别为65.5%(55/80)、57.1%(48/73),达CCyR和MMR的中位时间均为3个月。随访时间内,PFS率为94.0%(79/83),EFS率为77.4%(65/83)。国产达沙替尼最常见非血液学不良反应为水肿(32.5%),其次为皮疹瘙痒(18.1%)、乏力(13.3%),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%)。结论 国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者具有较好的疗效及安全性,可作为CML-CP患者的治疗选择。

【关键词】 白血病,髓样,慢性; 达沙替尼; 安全性; 治疗结果

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.002

Efficacy and safety of domestic dasatinib as second-line treatment for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase

Chen Yilin¹, Wang Long², Yan Guolin³, Yang Zhuangzhi⁴, Huang Zhiping⁵, Zhang Youshan⁶, Zhao Zhe⁷, Wan Chucheng⁸, Bao Ying⁹, Xiang Hang¹⁰, Yin Hua¹, Chen Lifeng¹, Xiong Yingyuan¹, Meng Li¹¹, Li Weiming¹

¹Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²The First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, 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; ⁷Min Da 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; ¹¹Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Li Weiming, Email: lee937@126.com; Meng Li, Email: mengli@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficiency and safety of domestic tyrosine kinase inhibitor (TKI) dasatinib (Yinishu) as second-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). **Methods** A retrospective analysis of clinical data of CML-CP patients who received domestic dasatinib as second-line treatment in the CML collaborative group hospitals of Hubei province from March 2016 to July 2018 was performed. The optimal response rate, the cumulative complete cytogenetic response (CCyR), the cumulative major molecular responses (MMR), progression

free survival (PFS), event free survival (EFS) and adverse effects (AEs) of the patients were assessed at 3, 6 and 12 months of treatment. **Results** A total of 83 CML-CP patients were enrolled in this study. The median follow-up time was 23 months. The optimal response rates at 3, 6 and 12 months in 83 CML-CP patients treated with dasatinib were 77.5% (54/71), 72.6% (61/75) and 60.7% (51/69), respectively. By the end of follow-up, the cumulative CCyR and MMR rates were 65.5% (55/80) and 57.1% (48/73), respectively. The median time to achieving CCyR and MMR was 3 months. During follow-up time, the PFS rate was 94.0% (79/83) and the EFS rate was 77.4% (65/83). The most common non-hematological AEs of dasatinib were edema (32.5%), rash itching (18.1%) and fatigue (13.3%). The common hematological AEs of dasatinib were thrombocytopenia (31.3%), leukopenia (19.3%) and anemia (6.0%). **Conclusion** Domestic dasatinib was effective and safe as the second-line treatment of CML-CP patients and it can be used as an option for CML-CP patients.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic; Domestic dasatinib; Safety; Efficiency
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.002

慢性髓性白血病(CML)是以Ph染色体重排为特征的多能造血干细胞恶性克隆增殖性疾病^[1]。一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼的问世,极大地延长了病程^[2]。IRIS 研究结果显示约 30% 的 CML-慢性期(CP)患者因伊马替尼疗效差和不耐受等原因选择其他治疗^[3]。二代 TKI 达沙替尼可双重抑制 Src 家族激酶和 BCR-ABL 激酶,对初诊 CML-CP 患者及伊马替尼不耐受或耐药患者均具有明显的疗效^[4-6],已被欧洲白血病网(ELN)指南推荐用于伊马替尼治疗不耐受或者耐药的患者的二线治疗^[7]。国产达沙替尼(正大天晴药业集团股份有限公司产品,商品名依尼舒®)已用于临床一线或二线治疗 CML。国内已有小样本研究证实达沙替尼用于 CML 治疗安全有效^[8]。但临床上达沙替尼二线治疗 CML 疗效及安全性如何,我国尚缺乏较大样本多中心研究。本研究旨在研究国产达沙替尼二线治疗 CML-CP 患者的疗效及安全性,为临床用药提供一定的依据。

对象与方法

1. 对象:收集 2016 年 3 月至 2018 年 7 月湖北省 CML 协作组成员医院收治的 83 例一线 TKI 治疗失败或不耐受后接受国产达沙替尼二线治疗的 CML-CP 患者临床资料,进行多中心回顾性研究。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)》^[9]。CML-CP 患者的临床资料包括患者性别、诊断时年龄、CML 分期、CML 病程、达沙替尼治疗前病程及疗效、达沙替尼的细胞遗传学和分子生物学疗效(骨髓或血液样本)以及不良反应。

2. 治疗与监测:国产达沙替尼(正大天晴药业集团股份有限公司产品)治疗 CML-CP 患者的初始

剂量为 100 mg,每日 1 次,治疗 3、6、12 个月时监测细胞遗传学反应(显带法或原位杂交法);每 3 个月 1 次监测分子学反应(实时定量 PCR 法检测,BCR-ABL 转录水平以 IS 或非 IS 表示)直至获得主要分子学反应(MMR),之后每 3~6 个月检测 1 次,未达最佳疗效时,应增加检测频率,具体监测方法参照《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》^[9]。BCR-ABL 转录水平检测由华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所、华中科技大学同济医学院附属同济医院血液病研究所以及地方医院外送的商业实验室完成。根据疗效及不良反应调整达沙替尼剂量。

3. 疗效评价:本研究分析国产达沙替尼二线治疗后 3、6 和 12 个月的最佳反应率;以及随访时间内累积完全细胞遗传学反应(CCyR)率、累积 MMR 率、总生存(OS)率、无进展生存(PFS)率和无事件生存(EFS)率。根据《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》^[9],二线治疗后 3、6 和 12 个月达到最佳反应的标准分别为:BCR-ABL^{IS}≤10% 或 Ph⁺细胞 < 65%; BCR-ABL^{IS}≤10% 或 Ph⁺细胞 < 35% (PCyR); BCR-ABL^{IS}≤1% 或 Ph⁺细胞 0 (CCyR)。CCyR 指无 Ph⁺染色体中期分裂象。MMR 指 BCR-ABL^{IS}≤0.1%。PFS 时间指患者服用达沙替尼开始到疾病进展至加速期或急变期的时间。EFS 时间指患者服用达沙替尼开始到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、由慢性期进展至加速或急变期、参照 ELN 指南^[7]评估的治疗失败、改变治疗方案、患者死亡。

4. 安全性分析:本研究统计的不良反应有胸腔积液、眼睑水肿、肌肉痉挛酸痛、骨骼疼痛、皮疹、瘙痒、乏力、心悸胸闷、胸痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、脱发、胆红素升高和肝酶升高等非血液学毒性相关

不良反应和白细胞减少、血小板减少等血液学毒性相关不良反应,根据NCI不良事件评价标准(CTACE)3.0对不良反应进行分级。

5. 随访:所有患者通过湖北省CML协作组门诊随访,随访截止时间为2018年7月31日。

6. 统计学处理:应用SPSS22.0软件分析结果。单因素分析采用卡方检验,通过Logistic进行影响疗效的多因素分析,通过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. 患者资料:83例接受国产达沙替尼二线治疗的CML-CP患者纳入研究,男48例(57.8%),女35例(42.2%),中位年龄35(12~67)岁,中位病程52(15~182)个月,一线TKI包括原研或国产伊马替尼(商品名格尼可、昕维)和尼洛替尼,一线TKI治疗中位时间30(1~155)个月。达沙替尼二线治疗中位时间23(4~45)个月。61例(73.5%)因治疗失败转用达沙替尼,失败的原因为未获得MMR,21例患者因不耐受转用达沙替尼(表1)。

2. 治疗:83例患者服用国产达沙替尼的初始剂量为100 mg,4例患者因4级血小板减少曾停药,11例患者因胸腔积液或3~4级血液学不良反应将达沙替尼剂量减至70 mg,1例患者因4级血小板减少,将达沙替尼剂量减至20 mg,1例患者因3~4级胸腔积液转用尼洛替尼。

3. 疗效分析:国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者3、6和12个月最佳反应率分别为77.5%(54/71)、72.6%(61/75)和60.7%(51/69)。截至随访时间,累积CCyR率和MMR率分别为65.5%(55/80)和57.1%(48/73),达CCyR和MMR中位时间均为3个月。PFS率为94.0%(79/83),EFS率为

77.4%(65/83)。

影响患者疗效及预后的单因素分析结果见表2、3。多因素结果分析如下:应用达沙替尼前病程<30个月与患者获得3个月($OR = 0.096, P = 0.026$)、6个月($OR = 0.132, P = 0.043$)和12个月($OR = 0.047, P = 0.008$)最佳反应相关,应用达沙替尼前病程<30个月与患者获得CCyR($OR = 0.107, P = 0.008$)、MMR($OR = 0.117, P = 0.0123$)及EFS($OR = 5.278, P = 0.0321$)相关。因耐药换用达沙替尼与患者获得CCyR($OR = 12.913, P = 0.036$)相关。由于出现加速急变病例数少,未进一步多因素分析PFS的影响因素。

4. 安全性分析:本研究83例患者,共2例患者死亡,均死于疾病进展。①非血液学不良反应:多为1~2级,常见的为水肿(32.5%)、皮疹瘙痒(18.0%)、乏力(13.3%)、骨骼疼痛(10.8%)、心悸胸闷(7.2%)、肌肉痉挛酸痛(6.0%)、胸腔积液(4.8%)、脱发(4.8%)、口腔溃疡(3.6%)、胸痛(1.2%)和恶心呕吐(1.2%)。4例(4.8%)患者出现胸腔积液,其中3例为1~2级,减少达沙替尼剂量后好转,另1例患者因3级胸腔积液转用尼洛替尼。②血液学不良反应:主要包括白细胞减少(19.3%)、血小板减少(31.3%)和贫血(6.0%),大多为1~2级,在减少剂量后恢复,3~4级不良反应多为血小板减少(9.6%)(表4)。

讨 论

本研究结果显示,国产达沙替尼具有较好的疗效与安全性。换用达沙替尼的原因、达沙替尼前病程与患者疗效及预后相关。

国内外多项研究证实原研达沙替尼二线治疗伊马替尼耐药或者不耐受CML-CP患者有较好疗

表1 国产达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者基线资料

特征	分析例数	结果
性别[例(%),男/女]	83	48(57.8)/35(42.2)
诊断时年龄[岁,M(范围)]	60	35(12~67)
CML病程[月,M(范围)]	77	52(15~182)
应用达沙替尼前病程[月,M(范围)]	77	30(1~155)
一线TKI类型[例(%),原研/仿制]	74	53(63.9)/21(25.1)
一线TKI种类[例(%),1种/2种及以上]	77	60(72.3)/17(20.5)
换用达沙替尼原因[例(%),治疗失败/不耐受]	82	61(73.5)/21(25.3)
达沙替尼二线治疗时间[月,M(范围)]	83	23(4~45)

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂

表2 影响慢性髓性白血病慢性期患者3、6、12个月最佳反应的单因素分析[反应例数/评估例数(%)]

因素	3个月		6个月		12个月	
	最佳反应	P值	最佳反应	P值	最佳反应	P值
性别		0.249		0.225		0.229
男	33/40(82.5)		37/43(86.0)		31/39(79.5)	
女	22/31(71.0)		24/32(75.0)		20/30(66.7)	
年龄		0.734		0.899		0.712
<35岁	21/28(75.0)		22/28(78.6)		19/27(70.4)	
≥35岁	19/23(82.6)		20/25(80.0)		18/24(75.0)	
达沙替尼前应用TKI种类		1.000		1.000		0.525
1种	39/50(78.0)		44/54(81.5)		34/48(70.8)	
2种及以上	12/16(75.0)		12/15(80.0)		13/16(81.3)	
一线TKI类型		0.739		1.000		1.000
原研	34/45(75.6)		41/50(82.0)		35/48(72.9)	
仿制	15/18(83.3)		13/16(81.3)		10/14(71.4)	
换用达沙替尼原因		0.202		0.017		0.002
治疗失败	36/49(73.5)		42/55(76.4)		32/50(64.0)	
不耐受	19/21(90.5)		19/19(100)		19/19(100)	
应用达沙替尼前病程		0.022		0.083		0.048
<30个月	32/37(86.5)		30/34(88.2)		27/32(84.4)	
≥30个月	18/29(62.1)		25/35(71.4)		20/32(62.5)	

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂

表3 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	
	比例	P值	比例	P值	比例	P值	比例	P值
性别		0.400		0.605		1.000		0.194
男	34/47(61.8)		28/41(68.3)		46/48(95.8)		40/48(83.3)	
女	21/33(64.7)		20/32(62.5)		33/35(94.3)		25/35(71.4)	
年龄		0.525		0.284		0.245		0.854
<35岁	20/32(62.5)		16/29(55.2)		30/33(90.9)		25/33(75.8)	
≥35岁	19/27(70.4)		18/26(69.2)		27/27(100)		21/27(77.8)	
达沙替尼前应用TKI种类		0.372		0.301		0.210		0.509
1种	37/57(65.0)		37/51(60.8)		58/60(96.7)		48/60(80.0)	
2种及以上	13/17(76.5)		12/16(75.0)		15/17(88.2)		12/17(70.6)	
一线TKI类型		0.769		0.880		1.000		0.763
原研	35/51(68.6)		31/48(64.6)		50/53(94.3)		40/53(75.5)	
仿制	13/20(65.0)		10/16(62.5)		20/21(95.2)		17/21(81.0)	
换用达沙替尼原因		0.003		0.003		0.568		0.004
治疗失败	35/58(60.3)		30/53(56.6)		57/61(93.4)		43/61(70.5)	
不耐受	20/21(95.2)		18/19(94.7)		21/21(100)		21/21(100)	
应用达沙替尼前病程		0.070		0.070		0.106		0.120
<30个月	30/39(76.9)		26/35(74.3)		40/40(100)		34/40(85.0)	
≥30个月	20/35(57.1)		17/32(53.1)		34/37(91.9)		26/37(70.3)	

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;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

效^[10-11],可作为伊马替尼耐药或者不耐受CML患者的有效选择用药。然而原研达沙替尼价格高昂,长期服药极大增加患者经济负担,导致了患者的依从性差,部分患者擅自停药或减量,导致病情

进展^[12-13]。我国停药原因相关研究结果显示TKI费用高是导致患者停药的主要原因^[14]。依尼舒是中国正大天晴制药公司生产的达沙替尼仿制药,与原研达沙替尼具有相似的生物活性^[15],但价格远低于

原研达沙替尼。若国产达沙替尼可取得与原研达沙替尼相当的疗效和安全性,将大大减轻患者的经济压力,提高患者依从性,获得更好疗效。

表4 国产达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期患者不良反应

不良反应	例数(%)
1~2级血液学不良反应	
白细胞减少	14(16.9)
血小板减少	18(21.7)
贫血	4(4.8)
3~4级血液学不良反应	
白细胞减少	2(2.4)
血小板减少	8(9.6)
贫血	1(1.2)
非血液学不良反应	
水肿	27(32.5)
乏力	11(13.3)
皮疹瘙痒	15(18.1)
恶心呕吐	1(1.2)
腹痛腹泻	3(3.6)
心悸胸闷	6(7.2)
骨骼疼痛	9(10.8)
肌肉痉挛酸痛	5(6.0)
口腔溃疡	3(3.6)
胆红素升高	0
肝酶升高	0
胸腔积液	4(4.8)
脱发	4(4.8)
胸痛	1(1.2)
无不良反应	20(24.1)

我国有关国产达沙替尼疗效及安全性研究较少。一项小样本国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者研究中,共纳入15例CML患者,CCyR率达62%,获得CCyR中位时间为3.1个月;MMR率为47%,获得MMR中位时间为6.3个月^[16]。随后,湖北省CML协作组多中心回顾性对比分析国产达沙替尼与原研达沙替尼二线治疗CML-CP患者的疗效,研究纳入55例CML-CP患者,国产达沙替尼组3、6和12个月时获得最佳反应率分别为78.6%、63.9%和50.0%,累积CCyR率为50%^[17]。该研究进一步证实了国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者的疗效与安全性。本研究进一步扩大了样本量,纳入83例研究对象,并且延长随访时间,国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者3、6和12个月最佳反应率分别为77.5%、72.6%和60.7%;CCyR率和MMR率分别为65.5%和57.1%。达CCyR、MMR

中位时间均为3个月。与我国类似研究相比,本研究中国产达沙替尼治疗CML-CP可取得较好的细胞遗传学和分子学缓解。

国外大样本多中心达沙替尼二线治疗CML-CP患者疗效研究结果显示,2年CCyR率为53%,MMR率为47%,PFS率为75%^[18]。本研究国产达沙替尼二线治疗中位时间为23个月,截至随访时间,CCyR率和MMR率分别为65.5%和57.1%,PFS率为94.0%。国外一项多中心、单臂临床研究中,原研达沙替尼二线治疗CML-CP患者,12个月CCyR率为45%^[19]。本研究中12个月CCyR率达54.2%。与国外相关原研达沙替尼研究相比,本研究患者获得细胞遗传学反应及分子学反应情况似乎优于国外研究,可能与本研究样本量较小有关,或者与湖北省推行CML规范化管理有关。综上,与国内外相关研究相比,本研究中国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者能够取得相对理想的疗效,进一步证实国产达沙替尼二线治疗CML-CP的可行性。

国外多项研究对比分析原研达沙替尼二线治疗耐药和不耐受CML患者的疗效。在Hochhaus等^[19]的研究中,伊马替尼耐药组、不耐受组6个月CCyR率分别为22%、56%。本研究中,一线治疗失败患者和不耐受患者6个月治疗最佳反应率分别为76.4%和100%,12个月分别为64.0%和100%。另一项类似研究中,不耐受组患者2年CCyR、MMR、PFS率均高于总体水平;不耐受组PFS率高于伊马替尼耐药组(94%对75%),提示二线治疗不耐受组较治疗失败组可取得更好疗效^[18]。与上述结果类似,本研究治疗失败和不耐受患者的CCyR、MMR、PFS率分别为60.3%对95.2%、56.6%对94.7%、93.4%对100%。换用达沙替尼原因是患者获得3、6、12个月最佳反应及CCyR、MMR和EFS的影响因素。DeAngelo等^[20]报道了一线TKI治疗CML失败患者转换二线TKI时机的研究,以一线TKI治疗12个月未获得CCyR为节点,在随后3个月内转换二线TKI患者与未转换患者的累积CCyR率分别为31.0%、20.9%($P=0.005$),提示一线治疗失败患者早期换用二线TKI获益更大。本组患者应用达沙替尼前病史较长,中位时间为30个月,单因素及多因素结果显示,应用达沙替尼前病史<30个月是患者获得3、6、12个月最佳反应、CCyR、MMR和EFS的影响因素。

Shah等^[21]应用原研达沙替尼二线治疗CML研究中,常见的血液学不良反应为白细胞减少

(59.0%)和血小板减少(60.2%),非血液学反应为胸腔积液(7.2%)、腹泻(23.5%)、恶心(15.1%)、呕吐(5.4%)、肌痛(11.4%)和皮疹(11.4%)。本研究中国产达沙替尼的血液学不良反应主要有白细胞减少(19.3%)、血小板减少(31.3%)和贫血(6.0%),常见的非血液学不良反应为水肿(32.5%)、皮疹瘙痒(18%)、骨骼疼痛(10.8%)、肌肉痉挛酸痛(6.0%)、胸腔积液(4.8%)和恶心呕吐(1.2%),较原研达沙替尼无增加。达沙替尼相关的出血和胸腔积液是影响患者疗效的常见不良反应^[22-23]。本研究显示达沙替尼导致的小血小板减少多为1~2级,仅1例患者为4级血小板减少,均无明显出血症状。本研究中4例(4.8%)患者出现胸腔积液,其中3例为1~2级,减少剂量后可恢复,1例(1.2%)患者因3级胸腔积液转为尼洛替尼。国外文献报道的达沙替尼可出现较为严重的心血管不良事件,如肺动脉高压、QT间期延长^[24-25],本研究中无上述不良事件出现。

本研究存在以下缺陷:一些患者的重要信息如诊断至服用TKI的时间、一线TKI最佳疗效未能获取,以及一些评估疗效数据获取不全;来自于商业实验室的数据可能因为标本处理不及时等造成数据差异。另外本研究未纳入原研达沙替尼组,未横向分析比较国产达沙替尼与原研达沙替尼的疗效与安全性。

综上所述,本研究结果初步表明国产达沙替尼二线治疗CML-CP患者具有可行性,可作为CML-CP的二线用药选择之一。国产达沙替尼二线治疗CML的确切疗效和安全性仍需要多中心、前瞻性、大样本的临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Medicine*, 2004, 32(6):342-350.
- [2] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV[J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132. DOI: 10.1038/leu.2015.36.
- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien S, et al. Long-term benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): The 5-year update from the IRIS study[J]. *Asco Meeting Abstracts*, 2006, 24(18_suppl).
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 胡敏,袁凯锋,李晓明,等.伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(6):511-513. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.06.010.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [10] 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.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.001.
- [12] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy[J]. *Blood*, 2011, 117(14):3733-3736. DOI: 10.1182/blood-2010-10-309807.
- [13] Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(4):306-311. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.9123.
- [14] 于露,秦亚漆,江倩.真实世界中单中心慢性髓性白血病患者停药状况分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):754-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.005.
- [15] 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.
- [16] 孔军,付海霞,赖悦云,等.依尼舒二线治疗慢性髓系白血病慢性期15例患者的初步临床疗效[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(6):898-901. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.012.
- [17] 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. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.09.013.
- [18] Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, et al. Treatments for

chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review[J]. J Blood Med, 2012, 3:51-76. DOI: 10.2147/JBM.S33380.

[19] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy [J]. Blood, 2007, 109 (6):2303- 2309. DOI: 10.1182/blood-2006-09-047266.

[20] DeAngelo DJ, Chen L, Guerin A, et al. Impact of timely switching from imatinib to a second-generation tyrosine kinase inhibitor after 12-month complete cytogenetic response failure: a chart review analysis [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14(3):245-251. DOI: 10.1016/j.clml.2013.12.002.

[21] Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19):3204-3212. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9260.

[22] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy [J]. Cancer, 2009, 115 (11):2482-2490. DOI: 10.1002/cncr.24257.

[23] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (25):3908-3914. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0329.

[24] Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2009, 33 (6):861-864. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.09.026.

[25] Minami M, Arita T, Iwasaki H, et al. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib [J]. Br J Haematol, 2017, 177(4):578-587. DOI: 10.1111/bjh.14608.

(收稿日期:2018-08-10)

(本文编辑:王叶青)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总 编 辑 黄晓军

副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强

陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记

高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军

纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳

李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦

刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿

沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文

王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅

张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋

周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡

通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久崑 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯

贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴

孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平

俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲