

慢性髓性白血病患者达沙替尼相关的肺部不良反应分析

杨森 秦亚溱 赖悦云 石红霞 侯悦 黄晓军 江倩

北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植北京市重点实验室,北京 100044

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探索慢性髓性白血病(CML)患者接受达沙替尼治疗中肺部不良反应的发生率、影响因素及治疗转归。方法 回顾性分析2008年4月至2020年1月在北京大学人民医院接受达沙替尼治疗的CML患者胸腔积液(PE)和肺动脉高压(PAH)的发生情况。结果 共纳入280例患者,中位达沙替尼治疗时间26(1~142)个月,发现PE 90例(32.1%),其中1级40例(44.4%),2级44例(48.9%),3级6例(6.7%)。PE发生率随服药时间延长逐渐升高,多因素分析结果显示,年龄增加(每增加10岁, $HR=1.6, P<0.001$)、服用达沙替尼时处于进展期($HR=2.2, P=0.008$)和有心血管疾病合并症($HR=1.9, P=0.018$)与PE发生显著相关。服用达沙替尼时处于进展期($HR=3.4, P=0.001$)、确诊至开始服用酪氨酸激酶抑制剂时间 ≤ 6 个月($HR=2.2, P=0.015$)、发现PE时剂量 < 100 mg/d($HR=3.1, P=0.001$)者PE程度更重。经减停达沙替尼、利尿、胸腔穿刺或置管等干预,半数患者PE减少或消失。减量服用达沙替尼的患者中,绝大多数可维持原治疗反应。在有咳嗽、胸闷或气促等症状的60例患者中,49例接受超声心动图(UCG)检查,8例(16.3%)发现PAH高度可能性,约占所有患者中的3.5%,其中6例(75.0%)合并PE,PAH为可逆性。原研与国产达沙替尼的PE和PAH发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在服用达沙替尼的CML患者中,PE是常见的不良反应,PAH较少见,应注意识别高危人群、密切监测和及时干预。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 达沙替尼; 胸腔积液; 肺动脉高压

基金项目:国家自然科学基金(81770161、81970140)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.008

Dasatinib-related pulmonary adverse events in patients with chronic myeloid leukemia

Yang Sen, Qin Yazhen, Lai Yueyun, Shi Hongxia, Hou Yue, Huang Xiaojun, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore dasatinib-related pulmonary adverse events in patients with chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** We retrospectively analyzed the incidence of pleural effusion (PE) and pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with CML treated with dasatinib at Peking University People's Hospital from April 2008 to January 2020. **Results** A total of 280 patients were collected. The median dasatinib treatment time was 26 (1 - 142) months. Ninety (32.1%) patients developed PE, including 40 (44.4%) in grade 1, 44 (48.9%) in grade 2, and 6 (6.7%) in grade 3. The incidence of PE increased gradually with the prolongation of treatment. The multivariate analysis showed that increasing age (every 10 years, $HR=1.6; P<0.001$), advanced phase when starting dasatinib therapy ($HR=2.2; P=0.008$), and cardiovascular comorbidity (ies) ($HR=1.9; P=0.018$) were significantly associated with developing PE. The advanced phase when starting dasatinib therapy ($HR=3.4; P=0.001$), interval from diagnosis to taking TKI for ≤ 6 months ($HR=2.2; P=0.015$), and dose < 100 mg/d when PE was found ($HR=3.1; P=0.001$) were associated with more severe PE. PE relieved or disappeared after intervention in half of the patients. Among 60 patients with symptoms of cough, chest tightness, and shortness of breath, 49 underwent ultrasonic cardiography; 8 (16.3%) had high probability of PAH, approximately 3.5% in all patients; and 6 (75.0%) of them had PE. PAH was reversible. There was no

difference in the incidences of PE and PAH between branded and Chinese generic dasatinib. **Conclusion** PE is a common dasatinib-related pulmonary adverse event, and PAH is rare in patients with CML. The identification of individuals with high risk, close monitoring, and timely intervention may help to alleviate PE and PAH.

【Key words】 Leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; Dasatinib; Pleural effusion; Pulmonary artery hypertension

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770161, 81970140)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.008

作为二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI),达沙替尼在慢性髓性白血病(CML)中作为一线、二线或三线及以上治疗均有较好疗效,但长期服用的不良反应不容忽视。胸腔积液(PE)是达沙替尼的常见非血液学不良反应,严重时会导致胸闷、呼吸困难等症状,降低了患者的治疗依从性和生活质量,从而影响总体疗效^[1]。肺动脉高压(PAH)是达沙替尼相关的少见肺血管不良反应,发生率低,但有致死风险^[2]。因此,早期诊断肺部不良反应及识别高危人群对于达沙替尼的应用十分重要。国际上已有多篇达沙替尼相关肺部不良反应的报道,但国内缺乏大规模临床研究。本研究回顾性分析本所接受达沙替尼治疗的CML患者的临床资料,探究达沙替尼治疗相关肺部不良反应的发生率、高危因素及治疗与转归。

病例与方法

一、研究对象

回顾性分析2008年4月至2020年1月在我院接受达沙替尼治疗的CML患者临床资料,观察截止时间为2020年2月。入组对象包括服用达沙替尼至少1个月,并且有胸部X线检查或CT或超声心动图(UCG)检查结果的CML患者。本研究主要关注PE和PAH。

二、诊断、评估和随访

1. CML诊断、分期、监测和治疗反应评估:诊断均符合《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)》标准^[3],分期参照MD Anderson Cancer Centre标准^[4]。监测频率和方法、TKI治疗反应评估标准参照《中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版)》^[5]。

2. PE分级:参照美国国立卫生研究院/美国国家癌症研究所公布的常见毒性标准CTCAE 4.03^[6]进行分级,具体如下:1级:无症状,仅临床或诊断观察发现,无干预指征;2级:有症状,有治疗指征(如利尿剂或有限的治疗性胸腔穿刺);3级:有呼吸窘迫和缺氧症状,有包括胸腔置管或胸膜固定术在内

的手术指征;4级:危及生命的呼吸或血流动力学障碍,有气管插管或紧急干预的指征;5级:死亡。

3. PAH的筛查:参照《中国肺高血压诊断和治疗指南2018》^[7],UCG检查显示三尖瓣峰反流速度(TRV) ≤ 2.8 m/s,无其他PAH征象,则PAH可能性低;TRV ≤ 2.8 m/s,有其他PAH征象,或TRV 2.9~3.3 m/s,无其他PAH征象,则PAH中度可能;TRV 2.9~3.3 m/s,有其他PAH征象,或TRV ≥ 3.4 m/s,无论有无其他PAH征象,则PAH高度可能。

4. 检查和随访:在我院开始达沙替尼治疗的患者治疗前进行胸部X线、心电图及UCG检查,无症状者每6~12个月复查1次胸部X线片,若出现咳嗽、胸闷、气促等症状,及时行胸部X线或肺部CT、UCG和心电图等检查。外院治疗的患者首次来我院后询问病史,经上述筛查后定期复查,频率同我院患者。确诊PE或UCG提示有PAH高度可能的患者,至少每2~3个月复查胸部X线片和(或)UCG,症状严重或予以治疗干预者,增加复查频率。

三、统计学处理

采用描述性方法分析患者人口学和临床特征。对于患者在服用达沙替尼时间 ≤ 12 个月、13~24个月、 > 24 个月PE和PAH发生率进行卡方检验,分析是否为时间依赖性。若为时间依赖性,则在模拟随时间变化的累计发生率时使用竞争风险模型,分别以出现PE和PAH为终点事件,未出现PE或PAH时因疾病进展或非肺部不良反应而改变治疗(如其他TKI、化疗或异基因造血干细胞移植)或死亡作为竞争风险。竞争风险分析采用R 3.6.3软件。分析PE和PAH的高危因素时,采用Cox回归单因素生存分析,对于单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量带入Cox回归模型进行多因素分析。若PE和PAH的发生为非时间依赖性,分析发生的高危因素时,分类变量采用卡方检验,连续变量用Mann-Whitney *U*检验,对于单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量带入二元Logistic回归模型进行多因素分析。因服用国产与原研药物的患者特征存在基线差异,经过病例-对照匹配后再比较两组患者的PE、PAH累计发

生率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以上分析采用IBM SPSS 26.0软件。

结 果

一、全部患者特征

共280例患者可供分析,患者临床特征详见表1。服用达沙替尼时疾病分期:慢性期(CP)242例(86.4%),加速期(AP)25例(8.9%),急变期(BP)13例(4.6%)。存在心血管疾病合并症(高血压、冠心病、房颤、陈旧性心肌梗死、心力衰竭/二尖瓣/三尖瓣关闭不全等)者46例(16.4%)。截至末次观察期,患者中位服用达沙替尼26(1~142)个月。

二、PE

1. 发生情况:90例(32.1%)患者在中位服用达沙替尼12(0.3~117)个月时发现PE,男性59例(65.6%)。开始服用达沙替尼时,CP74例(82.2%),AP或BP16例(17.8%),中位年龄为51(21~78)岁,有心血管疾病合并症者25例(27.8%)。服用国产达沙替尼者54例(60.0%)。达沙替尼初始剂量: < 100 mg/d 14例(15.6%), 100 mg/d 63例(70.0%), > 100 mg/d 13例(14.4%) (表1)。

因胸闷、咳嗽或活动后气促等症状而检查发现PE者27例(30.0%)。无症状、常规胸部X线检查发现PE的63例患者中,19例(30.2%)逐渐出现症状。发现PE时,达沙替尼剂量: < 100 mg/d者18例(20.0%), 100 mg/d者63例(70.0%), > 100 mg/d者9例(10.0%)。观察期内,PE 1级40例(44.4%),2级44例(48.9%),3级6例(6.7%),未发生4~5级事件。双侧胸腔积液46例(51.1%),合并心包积液8例(8.9%)。12例接受胸腔穿刺抽液,其中6例置管引流,穿刺引流液生化检查均为渗出液,1例为血性,1例乳糜样。

2. 发生率:全部患者服用达沙替尼总时间 ≤ 12 个月、13~24个月、 > 24 个月时,PE的发生率分别为15.1%(11/73例)、29.0%(18/62例)和42.1%(61/145例)[χ^2 (线性关联)=16.519, $P < 0.001$]。50%的PE发生在服用达沙替尼12个月以内,75%在30个月以内,提示PE的发生为时间依赖性。因患者在服用达沙替尼中未发生死亡,以竞争风险分析,治疗1、2、3和4年时转换其他治疗的概率为6.2%、11.7%、13.6%和18.4%,PE的累计发生率为18.2%、26.1%、32.4%和36.9%,预计中位无PE生存时间为64(95%CI 49~79)个月。

表1 280例接受达沙替尼治疗的慢性髓性白血病(CML)患者及发生PE、PAH组的临床特征

特征	总体患者 (280例)	PE (90例)	PAH (8例)
男性[例(%)]	172(61.4)	59(65.6)	6(75.0)
初诊CML时疾病分期[例(%)]			
慢性期	252(90.0)	83(92.2)	8(100.0)
加速期	25(8.9)	6(6.7)	0(0)
急变期	3(1.1)	1(1.1)	0(0)
服达沙替尼时年龄 [岁,M(范围)]	42(11~78)	52(21~78)	34(23~57)
有心血管疾病合并症[例(%)]	46(16.4)	25(27.8)	1(12.5)
确诊至开始服用TKI时间 [月,M(范围)]	1(0~189)	1(0~96)	12(0~45)
服达沙替尼前TKI治疗时间 [月,M(范围)]	15(0~172)	14(0~172)	17(0~82)
达沙替尼[例(%)]			
一线治疗	31(11.1)	13(14.4)	1(12.5)
二线治疗	189(67.5)	58(64.4)	5(62.5)
\geq 三线治疗	60(21.4)	19(21.1)	2(25.0)
服达沙替尼时处于进展期 [例(%)]	38(13.6)	16(17.8)	0(0)
服用国产达沙替尼[例(%)]	179(63.9)	54(60.0)	4(50.0)
达沙替尼初始剂量[例(%)]			
< 100 mg/d	56(20.0)	14(15.6)	0(0.0)
100 mg/d	199(71.1)	63(70.0)	7(87.5)
> 100 mg/d	25(8.9)	13(14.4)	1(12.5)
服达沙替尼总时间 [月,M(范围)]	26(1~142)	34(2~142)	50(37~135)
服TKI总时间[月,M(范围)]	52(1~225)	61(5~225)	101(41~147)

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;PE:胸腔积液;PAH:肺动脉高压

3. 识别高危因素:将患者服用达沙替尼前、发现PE时和未发生者末次随访时的特征(包括性别、心血管疾病合并症、确诊至开始服用TKI时间、服用达沙替尼前TKI治疗时间、服用达沙替尼时年龄和疾病分期、国产/原研达沙替尼、达沙替尼作为一线/二线/三线及以上治疗及发现PE时或末次随访时达沙替尼剂量、治疗反应、血红蛋白水平和淋巴细胞百分比)进行单因素分析,结果见表2。多因素分析显示,年龄增加(每增加10岁, $HR = 1.6$,95%CI 1.3~1.9, $P < 0.001$)、服用达沙替尼时处于进展期($HR = 2.2$,95%CI 1.2~4.0, $P = 0.008$)和有心血管疾病合并症($HR = 1.9$,95%CI 1.1~3.1, $P = 0.018$)与发生PE显著相关。

4. PE严重特征:分析90例PE患者中1级和 ≥ 2 级患者特征,结果见表2。多因素分析显示,服用

达沙替尼时处于进展期($HR = 3.4, 95\% CI 1.7 \sim 6.9, P = 0.001$)、确诊至开始服用TKI时间 ≤ 6 个月($HR = 2.2, 95\% CI 1.2 \sim 4.2, P = 0.015$)、发现PE时剂量 < 100 mg/d($HR = 3.1, 95\% CI 1.6 \sim 5.9, P = 0.001$)与发生 ≥ 2 级PE显著相关。

5. 干预与转归:40例发生1级PE患者中,12例因非PE原因减量或停药,最终3例逐渐增回原量,6例以较低剂量继续治疗,3例换用尼洛替尼。50例发生 ≥ 2 级PE的患者中,18例仅予口服利尿剂,12例同时接受胸腔穿刺或置管引流。32例予以达沙替尼减量或停药,最终有13例逐渐增回原量,14例继续以较低剂量治疗,5例换用其他治疗。

经上述干预的62患者中,PE减少25例(40.3%),消失8例(12.9%),无明显变化29例(46.8%)。9例因未获满意疗效而更换其他治疗,2例发现PE时已获得主要分子学反应(MMR),因3级PE不能耐受而更换尼洛替尼。

减量治疗的26例患者中,减量前获MMR者18例,完全细胞遗传学反应(CCyR)者4例,未获CCyR者4例。减量期间维持原治疗反应者24例(92.3%),获得更深治疗反应者1例(由CCyR获得MMR),丧失原治疗反应的1例(在减量3个月时丧失CCyR)在恢复原剂量后重获CCyR。

三、PAH可能性

1. 发生情况:280例患者中,60例(50例同时或之前发现PE)出现胸闷、咳嗽或气促症状,其中49例(40例同时或之前发现PE)接受心电图和UCG检查,均未发现心电图较前有动态改变。经UCG筛查的49例患者中,8例(16.3%)为PAH高度可能,4例(8.2%)中度可能,37例(75.5%)低度可能。按PAH高度可能占有症状患者16.3%推测,60例患者中存在10例,占有280例患者的3.5%。8例患者发现PAH高度可能性时中位服用达沙替尼60(11~129)个月,TRV为3.8(3.0~4.9)m/s,均未接受右心导管检查,其中6例(75.0%)之前(4例)或同时(2例)发现了PE。8例患者的临床特征详见表1。

分析PAH高度可能性与服药时间的关系,49例患者中,服用达沙替尼 ≤ 12 个月、13~24个月和 > 24 个月时发生率分别为0(0/8)、0(0/10)和25.8%(8/31)[χ^2 (线性关联)=4.581, $P = 0.032$]。提示PAH的发生为时间依赖性。

49例患者中,治疗1、2、3和4年时PAH高度可能的累计发生率为2.2%、2.2%、6.2%和15.8%。估计所有患者PAH高度可能的4年累计发生率为

3.4%。预计中位无PAH生存时间129(95%CI 50~208)个月。

2. 识别高危因素:49例接受UCG检查的患者中,对服用达沙替尼前、发生PAH高度可能时或未发生者末次随访时的特征(包括是否合并PE,其他同前文中PE的描述)进行单因素分析显示,BCR-ABL融合基因水平 $> 1\%$ 与PAH高度可能性相关(表2)。多因素分析未发现独立影响因素。

3. 干预与转归:8例患者中,1例停用达沙替尼3个月后症状迅速改善,TRV由4.9 m/s降至2.0 m/s,为PAH低度可能,换用尼洛替尼后疗效维持在MMR;1例停药3个月后症状明显减轻,TRV由4.6 m/s降至3.6 m/s,但仍为PAH高度可能,换用尼洛替尼后治疗反应维持在MMR;1例减量并因PE服用利尿剂后症状减轻,TRV由3.4 m/s降至2.7 m/s,为PAH低度可能;4例减量(其中3例同时因PE服用利尿剂)后症状减轻,至观察截止尚未复查UCG;1例(不伴PE者)停药后症状消失,回当地治疗,未复查UCG。

四、原研与国产达沙替尼相关的PE和PAH比较

1. 患者特征:所有患者中,服用原研达沙替尼者101例(36.1%),国产达沙替尼179例(63.9%),国产达沙替尼组患者年龄更大、服药剂量较低,患者特征见表3。

由于年龄、服用达沙替尼时疾病分期、有心血管疾病合并症、确诊至开始服用TKI时间、服药剂量与PE的发生率相关,为了比较原研药和国产达沙替尼PE和PAH的发生情况,对两组患者的性别、年龄(匹配容差5岁)、是否有心血管疾病合并症、达沙替尼作为一线/二线/三线治疗、确诊至开始服用TKI时间、服用达沙替尼时疾病分期、达沙替尼剂量进行病例-对照匹配。

2. 配对后结果:匹配后得到56对共112例CP患者,两组间基线特征差异无统计学意义。对这些患者的PE、PAH发生率分别做竞争风险模型,在临床特征相同的CP患者当中,原研和国产达沙替尼的PE发生率差异无统计学意义($P = 0.310$)(图1)。PAH发生率差异亦无统计学意义($P = 0.537$),因例数太少,未能绘制竞争曲线。

讨 论

本研究回顾性分析了CML患者服用达沙替尼的肺部不良反应发生情况。中位随访2年余,32.1%的患者发现PE,PE发生率随服药时间延长逐

表2 服用达沙替尼的慢性髓性白血病(CML)患者发生胸腔积液(PE)与肺动脉高压(PAH)的影响因素单因素分析

因素	PE		≥2级PE		PAH	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
男性	1.0(0.6~1.5)	0.889	1.0(0.5~1.8)	0.978	1.1(0.2~5.4)	0.929
有心血管疾病合并症	2.6(1.6~4.1)	<0.001	2.0(1.1~3.6)	0.021	0.2(0.0~1.6)	0.125
确诊至开始服用TKI时间>6个月	0.8(0.5~1.3)	0.364	0.5(0.3~0.9)	0.026	1.3(0.3~6.0)	0.694
服达沙替尼前TKI治疗时间(每增加1年)	1.1(1.0~1.2)	0.142	1.1(1.0~1.2)	0.277	1.2(0.8~1.7)	0.390
服达沙替尼时年龄(每增加10岁)	1.7(1.4~2.0)	<0.001	1.3(1.0~1.6)	0.067	1.0(0.5~1.7)	0.875
达沙替尼		0.427		0.030		0.655
一线治疗	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000
二线治疗	0.7(0.4~1.2)	0.293	0.4(0.2~0.9)	0.022	1.7(0.2~14.6)	0.629
≥三线治疗	0.7(0.4~1.5)	0.387	0.3(0.1~0.8)	0.014	3.0(0.3~34.2)	0.376
服达沙替尼时处于进展期	2.3(1.3~4.0)	0.003	3.4(1.7~6.8)	<0.001	0(0~4.9×10 ⁵)	0.703
发现PE(PAH)/末次随访时剂量		0.677		0.011		0.986
<100 mg/d	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000
100 mg/d	1.2(0.7~2.0)	0.572	0.4(0.2~0.7)	0.003	0.9(0.2~4.4)	0.870
>100 mg/d	1.4(0.6~3.2)	0.383	0.6(0.2~1.5)	0.250	1.0(0.1~9.2)	0.987
发现PE(PAH)/末次随访时BCR-ABL基因水平		0.793		0.130		0.095
>1%	1.0(0.6~1.5)	0.928	0.7(0.4~1.3)	0.298	7.4(1.2~45.7)	0.030
0.1~1%	1.2(0.7~2.2)	0.550	0.4(0.2~1.0)	0.052	1.0(1.0~1.0)	0.991
<0.1%	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000	1.0(1.0~1.0)	1.000
发现PE(PAH)/末次随访时HGB水平(每增加10 g/L)	0.9(0.9~1.0)	0.023	1.0(0.9~1.1)	0.698	0.9(0.6~1.2)	0.446
发现PE(PAH)/末次随访时淋巴细胞比例(每增加10%)	1.1(0.9~1.3)	0.258	0.9(0.7~1.2)	0.600	0.9(0.5~1.6)	0.687
合并PE	-	-	-	-	0.7(0.2~2.9)	0.589

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;-:不适用

表3 服用原研与国产达沙替尼慢性髓性白血病患者临床特征比较

特征	原研 (101例)	国产 (179例)	统计量 (χ^2 或Z值)	P值
男性[例(%)]	63(62.4)	109(60.9)	0.060	0.807
服达沙替尼时年龄[岁,M(范围)]	39(13~71)	45(11~78)	-2.209	0.027
有心血管疾病合并症[例(%)]	12(11.9)	34(19.0)	2.380	0.123
确诊至开始服用TKI时间>6个月[例(%)]	35(34.7)	46(25.7)	2.518	0.113
达沙替尼[例(%)]			0.169	0.919
一线治疗	11(10.9)	20(11.2)		
二线治疗	67(66.3)	122(68.2)		
≥三线治疗	23(22.8)	37(20.7)		
服达沙替尼时处于进展期[例(%)]	11(10.9)	27(15.1)	0.968	0.325
发现PE时达沙替尼剂量[例(%)]			9.397	0.009
<100 mg/d	20(19.8)	60(33.5)		
100 mg/d	77(76.2)	104(58.1)		
>100 mg/d	4(4.0)	15(8.4)		

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;PE:胸腔积液

渐增高,其中1级占44.4%,2级48.9%,3级6.7%。年龄增加、服药时处于进展期和有心血管疾病合并症与PE的发生显著相关。年龄增加、服药时处于进展期和服用国产达沙替尼者PE更重。经减量或停

药、利尿以及胸腔穿刺抽液或置管引流等干预后,半数以上(53.2%)患者PE减少或消失,减量服用达沙替尼的患者中,绝大多数维持原治疗反应。有呼吸系统症状并接受UCG检查的患者中,16.3%存在

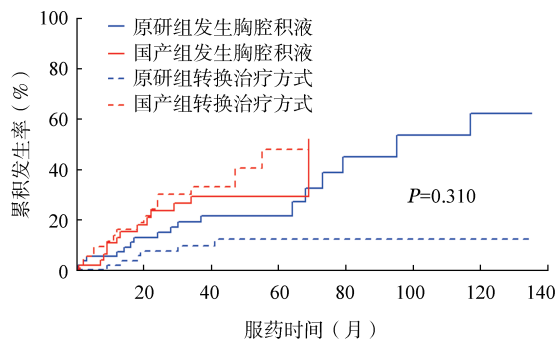


图1 国产与原研达沙替尼治疗组(各56例)胸腔积液、转换治疗方式累计发生率比较

PAH高度可能,后者多合并PE,推测所有患者中PAH发生率为3.5%,为可逆性。原研与国产达沙替尼的PE和PAH发生率差异无统计学意义。

达沙替尼相关PE与PAH的病理机制都不明确。推测PE可能与炎症反应有关^[8-9],或因达沙替尼抑制PDGFR- β 或SRC家族激酶导致血管通透性增加^[10]。PAH可能与达沙替尼对多种激酶的抑制作用有关,引起活性氧生成增多,导致肺部血管内皮损伤及血管重构^[2]。

长期随访的研究中,达沙替尼相关PE的发生率为28%~35%(随访5~10年,其中3%~8%为3~4级)^[11-13]。Hughes等^[14]报道的5年累计发生率为37%,有研究分析亚洲人群发生率更高^[15]。本研究中,PE的发生率与文献报道相似,并随服药时间延长逐渐升高。

文献报道,年龄增加^[16]、既往有高血压或心脏病史和CML进展期^[14]为发生达沙替尼相关PE的危险因素,同本研究相符。此外,国外文献还报道,服用伊马替尼时出现皮疹、既往自身免疫性疾病史、达沙替尼分两次服药^[17]、高胆固醇血症^[10]等为PE的危险因素。因本组患者中服用伊马替尼期间皮疹发生率低、无自身免疫病病史,服药均为每日1次,半数无血清胆固醇水平记录,因此,这些因素未纳入分析。CA180-034研究报告,伊马替尼耐药或不耐受的CML患者达沙替尼100 mg/d组(335例)较140 mg/d组(335例)PE发生率显著降低^[12]。本研究结果显示剂量不影响PE的发生率,考虑与>100 mg/d组例数过少(8.9%)有关,但本研究也未发现<100 mg/d组患者PE发生率更低。相反,<100 mg/d组患者PE程度更重,考虑<100 mg/d组多是因为存在不良反应(如血液学毒性)而导致减低剂量服药的,尽管服用较低剂量达沙替尼,这些患者仍出现了 ≥ 2 级的

PE,同样显示了他们对药物的耐受性较差。PE的发生与治疗效果和外周血淋巴细胞增多相关存在争议^[15-18],本研究未发现PE发生与此两者相关。

根据国际指南和专家推荐,对达沙替尼相关的 ≥ 2 级PE的干预通常包括停药、减量、利尿以及胸腔穿刺等治疗,多数情况下症状可得到控制^[11, 19-20]。使用类固醇激素尚未得到一致认可,且不推荐长期使用。对于积液较少的无症状患者,每3~6个月定期进行胸部X线检查,症状变化时随时复查,症状较重或有危险因素的患者可考虑短暂停药,症状缓解后从低剂量开始治疗,通常推荐减量20%,有危险因素或已获得稳定分子学反应的患者可减量50%。若积液量稳定且症状改善,每6个月复查1次^[21]。但仍有少数患者因不耐受PE而转换其他治疗^[11, 22]。本研究中,出现PE患者的处理遵循上述原则,减量治疗的患者大多能维持或获得更好的疗效,但也有个例因疗效不佳需恢复原剂量或最终换药。

文献中,在有咳嗽、胸闷、气促症状的服用达沙替尼患者中发生PAH者占总患者的0.45%~5%,常合并PE^[11, 23],因病例数较少,尚未发现与PAH相关的危险因素,但有PAH致死的个案报道^[24]。本研究中PAH高度可能的发生情况与文献报道相仿,但仍未发现独立危险因素。

根据国际指南和专家推荐,对有疑似PAH症状的患者,应当行胸部X线、心电图和UCG检查进行鉴别和筛查,若PAH高度可能性持续存在,则应行右心导管检查以明确诊断。经右心导管检查确诊PAH患者应当停用达沙替尼,如获得深度分子学反应 ≥ 2 年,可在密切监测下停药观察,否则应换用其他TKI继续治疗。PAH通常可逆,停药后可恢复^[23]。如停药后PAH改善不明显,应加用治疗PAH的药物^[19, 25]。

本研究存在如下缺陷:①为回顾性研究;②无症状者胸部X线检查、UCG等评估频率较低(如1年1次);③部分患者化验结果缺如;④UCG检查发现PAH高度可能的患者未行右心导管检查。

总之,PE是达沙替尼治疗CML的常见不良反应,90%以上为1~2级,年龄增加、服药时处于进展期和有心血管疾病合并症的患者中更易发生。经合理干预,半数患者PE减轻或消失。PAH少见,常与PE合并发生,多为可逆性。针对达沙替尼相关的肺部不良反应,建议早期识别高危患者、定期监测、及时发现和合理干预,多数预后良好。

参考文献

- [1] Shayani S. Dasatinib, a multikinase inhibitor: therapy, safety, and appropriate management of adverse events [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32 (6): 680- 687. DOI:10.1097/FTD.0b013e3181f4d9c5.
- [2] Guignabert C, Phan C, Seferian A, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2016,126(9):3207-3218. DOI: 10.1172/JCI186249.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 781-784. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [6] SERVICES., U.S.D.O.H.A.H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 [M]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03. 2010.
- [7] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933-964. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.
- [8] de Lavallade H, Punnialingam S, Milojkovic D, et al. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141 (5):745- 747. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07108.x.
- [9] Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8):814-818. DOI: 10.1164/rccm.200705-715CR.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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. DOI: 10.1002/ajh.24423.
- [13] Suh KJ, Lee JY, Shin DY, et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106 (2):229-239. DOI: 10.1007/s12185-017-2225-1.
- [14] Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):93-101. DOI: 10.3324/haematol.2018.188987.
- [15] Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. Clinical significance of dasatinib- induced pleural effusion in patients with de novo chronic myeloid leukemia [J]. *Hematol Rep*, 2018, 10(3):7474. DOI: 10.4081/hr.2018.7474.
- [16] 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.
- [17] Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(2):242-247. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.10.005.
- [18] Eskazan AE, Eyice D, Kurt EA, et al. Chronic myeloid leukemia patients who develop grade I/II pleural effusion under second-line dasatinib have better responses and outcomes than patients without pleural effusion [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (7): 781-787. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.04.004.
- [19] 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. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0071.
- [20] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- [21] Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, et al. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(2):78-82. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.012.
- [22] Iurlo A, Galimberti S, Abruzzese E, et al. Pleural effusion and molecular response in dasatinib- treated chronic myeloid leukemia patients in a real-life Italian multicenter series [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1):95-100. DOI: 10.1007/s00277-017-3144-1.
- [23] Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib [J]. *Circulation*, 2012, 125 (17): 2128-2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
- [24] Morishita S, Hagihara M, Itabashi M, et al. Development of pulmonary arterial hypertension during oral dasatinib therapy for chronic myelogenous leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57(8):999-1003. DOI: 10.11406/rinketsu.57.999.
- [25] Özgür YN, Eşkazan AE. Dasatinib- induced pulmonary arterial hypertension [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (5):835- 845. DOI: 10.1111/bcp.13508.

(收稿日期:2020-06-21)

(本文编辑:王叶青)