

临床经验

# 达沙替尼联合化疗治疗儿童 Ph 阳性急性 淋巴细胞白血病的疗效及安全性

郭晔 刘天峰 杨文钰 王书春 阮敏 陈晓娟 张丽 刘芳 邹尧 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

Ph 阳性急性淋巴细胞白血病 (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph<sup>+</sup> ALL) 的发生率虽然在儿童急性白血病中仅占 5% 左右, 但却具有起病时年龄较大、白细胞高、预后极差等独特的临床特征, 若仅依靠化疗, 治愈率仅为 20%~30%<sup>[1-2]</sup>。但随着酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 的出现, 其疗效发生分水岭样的巨大变化。国际多中心研究 COG-AALL0031 方案采取强化疗联合第一代酪氨酸激酶抑制剂—伊马替尼治疗儿童 Ph<sup>+</sup> ALL, 完全缓解率达 95%, 诱导相关病死率为 0, 5 年随访强化疗联合伊马替尼组无病生存率 (disease-free survival, DFS) 达 (70 ± 12)%, 相关供者造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 组 DFS 为 (65 ± 11)%, 无关供者 HSCT 组为 (59 ± 15)%。该研究同时提示强化疗联合 TKIs 可能替代移植, 成为部分儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 的一线治疗选择<sup>[3-5]</sup>; 而二代酪氨酸激酶抑制剂—达沙替尼因其不同的作用机制以及良好的中枢神经系统渗透性, 在 COG-AALL0062 方案中已经应用于儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 的治疗。本研究对 3 例初治 Ph<sup>+</sup> ALL 患儿选择达沙替尼联合 CCLG2008 方案进行治疗, 并对其安全性及治疗疗效进行评价。

别为 7、11、12 岁, 其中男孩 2 例, 女孩 1 例。3 例患儿临床资料见表 1。

表 1 3 例患儿的临床生物学特征

项目	病例 1	病例 2	病例 3
性别	男	男	女
年龄 (岁)	7	11	12
初诊白细胞 (× 10 <sup>9</sup> /L)	2.47	148.2	32.93
初诊血红蛋白 (g/L)	49	117	62
初诊血小板 (× 10 <sup>9</sup> /L)	147	157	230
乳酸脱氢酶 (u/L)	203	505	396
肝脾淋巴结肿大	无	无	无
初诊脑脊液			
白细胞数 (× 10 <sup>6</sup> /L)	70	0	0
红细胞数	0	0	0
葡萄糖 (mmol/L)	3.33	3.22	4.4
氯化物 (mmol/L)	128.9	125.8	126
蛋白 (g/L)	0.27	0.35	0.18
脑脊液流式检测	表达 CD34、CD10、CD19 的异常淋巴细胞 4108/5038 (个)	未见异常淋巴细胞	表达 CD34、CD10、CD19 的异常淋巴细胞 19/173 (个)
融合基因	P190	P190	P190
免疫分型	Common B	Common B	Common B
染色体	t(9;22)(q34;q11)	复杂*	t(9;22)(q34;q11)
ABL 激酶突变	阴性	阴性	阴性
预处理反应	好	差	差

注: \* “复杂”指 43,xy,t(1;7)(p34;p23),-8,t(9;22)(q34;q11),t(?5;10)(q21;p14),-11,-18(3)/46,xy(1)。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 3 例初诊 Ph<sup>+</sup> ALL 患儿, 年龄分

[收稿日期] 2014-10-03; [接受日期] 2014-12-14

[基金项目] 国家科技支撑计划课题 (2007BA104B03); 天津市科技计划项目 (12ZCDZSY18100); 国家科技重大专项子课题重大新药创制 (2011ZX09302-007)。

[作者简介] 郭晔, 女, 硕士, 副主任医师。

## 1.2 诊断标准

诊断标准参照2014儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)<sup>[6]</sup>,免疫分型采用多参数流式细胞仪,最低诊断分型建议参考EGIL标准,骨髓系表达的标准为肿瘤细胞除表达淋系抗原外同时共同表达任何一种髓系抗原(CD13、CD33、CD14、CD15或MPO)。Ph<sup>+</sup> ALL诊断至少有细胞遗传学或分子生物学一项为阳性。采取R显带技术确定染色体核型及应用RT-PCR检测技术确定BCR-ABL融合基因。将流式细胞术检测脑脊液内白血病细胞纳入临床特征评价<sup>[7]</sup>。

## 1.3 治疗方案

3例患儿均接受达沙替尼联合CCLG2008(高危组)方案进行化疗。GCLG2008方案诱导缓解治疗方案为:长春新碱1.5 mg/m<sup>2</sup>,第8、15、22、29天使用;柔红霉素25 mg/m<sup>2</sup>,第8、15、22、29天使用;左旋门冬酰胺酶5000 u/m<sup>2</sup>,第8、11、14、17、20、23、26、29天使用;地塞米松初始剂量为6 mg/m<sup>2</sup>,第8~29天使用,逐渐减量。

治疗流程如下:诊断明确后首先进行糖皮质激素预处理,评价治疗反应,之后选择四药联合(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+地塞米松)诱导缓解治疗,诱导治疗第15天联合应用达沙替尼,第15天、第33天评价骨髓缓解状态并以PCR和MFC评价MRD结果,之后给予CAM×2方案(环磷酰胺+阿糖胞苷+硫嘌呤)早期强化治疗,之后序贯予HR(包含有大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷等药物)方案,每3个月评价微小残留病(MRD),根据MRD结果选择移植或单纯化疗联合达沙替尼,期间建议连续应用达沙替尼(每日60 mg/m<sup>2</sup>)。达沙替尼的停药指征为:合并严重感染;3~4级不良反应严重不能耐受;中性粒细胞减少伴发热。

## 1.4 安全性评价

根据美国国立癌症研究所化疗毒性分级标准(NCI-CTC4.0版)评价药物毒性<sup>[8]</sup>。根据下面的一般准则对每个不良事件的严重程度作特定的临床描述,分为5级。1级为轻度:无症状或轻微;仅为临床或诊断所见;无需治疗。2级为中度:需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限。3级为严重或者医学上有

重要意义但不会立即危及生命;导致住院或者延长住院时间;致残;个人日常生活活动受限。4级危及生命;需要紧急治疗。5级为与不良事件相关的死亡。

## 2 结果

### 2.1 治疗转归

病例1:糖皮质激素预处理反应好,治疗过程中ABL激酶检测未见突变,患儿持续口服达沙替尼8个月,后因经济困难放弃化疗,院外口服伊马替尼(260 mg/m<sup>2</sup>),随访12个月仍存活。

病例2:糖皮质激素预处理反应差,治疗过程中ABL激酶检测未见突变,患儿化疗期间及间歇期持续口服达沙替尼(每日60 mg/m<sup>2</sup>),曾出现中性粒细胞减少伴发热而停药,好转后继续治疗,化疗13个月后选择移植,随访18个月仍存活。病例3:糖皮质激素预处理反应差,治疗过程中ABL激酶检测未见突变,化疗期间及间歇期持续口服达沙替尼(每日60 mg/m<sup>2</sup>),曾出现中性粒细胞减少伴发热而停药,好转后继续治疗,化疗10个月后选择移植,随访15个月仍存活。

### 2.2 毒性评价

应用达沙替尼联合化疗过程中,3例患儿无论在诱导缓解过程中,或巩固强化治疗过程中,化疗毒性未见明显增加,不良反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、脱发、胆红素升高,以及2~4级的血液学毒性。

### 2.3 临床疗效评价

病例1、2、3糖皮质激素预处理反应评价时外周血幼稚细胞数均>1×10<sup>9</sup>/L,序贯行四药联合诱导缓解治疗,诱导治疗第15天骨髓PCR检测BCR-ABL转录本分别为0.47%、138.88%、337.87%。联合应用达沙替尼后,第33天再次评价骨髓均达完全缓解(CR),流式细胞术检测MRD达到0~0.15%,之后治疗3个月及6个月均进行疗效评价,BCR-ABL转录本为阴性或BCR-ABL转录本基线值下降≥3 log,疗效稳定,且持续监测ABL激酶未见突变。随访1年,其中2例选择单倍体造血干细胞移植,1例放弃治疗,但均为无病存活状态。

### 3 讨论

靶向药物的应用在儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 的治疗中已不可或缺,而达沙替尼作为第二代络氨酸激酶抑制剂,从治疗靶点、中枢神经系统渗透能力以及原发或继发耐药等方面来讲,可能更具优越性<sup>[9]</sup>。首先,Ph<sup>+</sup> ALL 的疾病发生不仅仅和 BCR-ABL 相关, SRC 激酶家族等亦参与白血病侵袭性临床进程的形成,而达沙替尼的作用靶点包括 Src 和 Abl 激酶,优于伊马替尼<sup>[10]</sup>;同时达沙替尼对 BCR-ABL 具有更强的选择性和亲和力,比第一代络氨酸激酶抑制剂伊马替尼高 20~30 倍,因此理论上达沙替尼对于 Ph<sup>+</sup> ALL 的抗白血病作用更加优于第一代络氨酸激酶抑制剂;其次,从原发和继发耐药而言,目前已报道的 ABL 激酶点突变超过 100 种,除 T315I 突变外,达沙替尼对其中许多突变都有临床疗效,而且体外细胞模型显示 22 个伊马替尼耐药的 BCR-ABL 突变中,达沙替尼对其中 21 个有活性,唯一例外的是 T315I 突变<sup>[11]</sup>;同时达沙替尼还具有良好的中枢神经系统的渗透性<sup>[12]</sup>,理论上可以针对“庇护所白血病”,降低儿童急性淋巴细胞白血病复发的风险,从而进一步提高生存率。目前 COG-AALL0062 方案以达沙替尼联合化疗应用于儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 患者<sup>[13]</sup>,正是基于达沙替尼的上述优势,同时该方案降低了细胞毒药物的使用剂量和中枢神经系统的预防治疗强度,目的是减低治疗毒性,目前该研究的结果尚未报道。

我中心选取初诊时脑脊液流式检测异常和(或)糖皮质激素预处理反应差的 Ph<sup>+</sup> ALL 3 例患儿,应用达沙替尼联合 CCLG2008(高危组)方案,达沙替尼的剂量参考 COG-AALL0062 方案(每日 60 mg/m<sup>2</sup>),应用时间为诱导治疗第 15 天,之后建议持续口服达沙替尼<sup>[14]</sup>。3 例患儿中 1 例糖皮质激素预处理反应好,2 例预处理反应差,2 例患儿初诊时 MFC 脑脊液检测发现异常(白血病)细胞,诱导治疗第 15 天 2 例预处理反应差的患者骨髓均为 M3 状态。3 例采取达沙替尼联合强化治疗后,化疗相关的骨髓抑制时间并未较其他高危组患儿延长,在诱导缓解治疗期间,严重感染发生的几率反而下降,第 33 天 CR 率为 100%,融合基因的拷贝数较前明显下降,MFC 检测 MRD 下降至 0~0.15% 左右,治疗 3 个月及 6 个月复查 MRD

逐渐下降或转阴,随访 1 年仍为无病生存状态,脑脊液 MFC 复查始终显示未见异常(白血病)细胞。作为我国儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 治疗的初步探索,第二代络氨酸激酶抑制剂达沙替尼在 3 例患儿中获得了良好的疗效。

Aplenc 等<sup>[15]</sup>曾在达沙替尼的儿童 I 期临床和药代动力学研究中发现,在血液肿瘤中单药应用不同剂量的达沙替尼,其不良事件的发生与成人相似,主要表现为低蛋白血症、腹泻、胸腔积液、胸痛、皮疹等。因此本研究对于联合治疗是否会不良事件的发生率增加也进行了观察,发现无论是诱导缓解治疗,还是巩固强化治疗,患儿的化疗不良反应未见增加;3 例患儿在病程中未出现低钾血症、体液潴留、QT 间期延长、肺动脉高压等药物相关不良反应,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、脱发、胆红素升高,以及 2~4 级的血液学毒性,不良事件发生后经对症治疗均可好转。

有研究提示 MRD 在治疗早期明显下降并且维持于低水平可提高 Ph<sup>+</sup> ALL 的生存率<sup>[16]</sup>,Lee 等<sup>[17]</sup>报道在伊马替尼治疗 1 个月 BCR-ABL 转录本若下降 3-log,复发率会明显降低;2013 年 MD Anderson 癌症中心对成人 Ph<sup>+</sup> ALL 的研究也证实,在化疗联合伊马替尼或达沙替尼的患者中,完全缓解时,获得主要分子学反应(MMR, BCR-ABL/ABL<0.1%)和流式检测 MRD 阴性对生存无明显影响,但是在 3、6、9、12 个月时 MMR 阴性以及 3、12 个月流式检测 MRD 阴性,则对提高生存率有显著意义<sup>[18]</sup>。在此 3 例患儿中,达沙替尼联合治疗使 MRD 水平迅速下降并在随访期间持续保持低水平,成为获得移植机会或者长期生存的基础。

Porkka 等<sup>[12]</sup>在体外动物实验以及合并中枢神经系统复发 Ph<sup>+</sup> ALL 患者中均证实了达沙替尼治疗中枢神经系统白血病的有效性;COG-AALL0062 方案也提出应用达沙替尼后可考虑降低中枢神经系统白血病预防和治疗的强度,以降低远期化疗毒性的发生,进一步提高患者的生存质量,但是目前未有明确的临床数据支持这一设想。本研究中 2 例患儿初诊时 MFC 检测脑脊液中具有异常(白血病)细胞,应用达沙替尼后,并未减低原有方案中预防中枢神经系统白血病的强度,病程中脑脊液常规、生化及 MFC 检测持续未发现异常,具有较好的稳定性和疗效。

由于儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 这一亚型所占比例较低, 以及卫生经济学等多种因素的限制, 我们用该方案治疗的病例数十分少, 且具有随访时间短的缺陷, 但第二代络氨酸激酶抑制剂达沙替尼在儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 治疗上的初步探索, 以及其良好的安全性和疗效, 是我们今后临床工作的基石, 对今后儿童 Ph<sup>+</sup> ALL 的治疗方案的制定具有一定的临床意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2): 166-178.
- [2] Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(14): 998-1006.
- [3] Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5175-5181.
- [4] Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph<sup>+</sup>) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children's Oncology Group (COG)AALL0031[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54: 788.
- [5] Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1467-1471.
- [6] 中华医学会儿科学分会血液学组. 2014 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9): 641-644.
- [7] 杨文钰, 王慧君, 陈玉梅, 等. 脑脊液流式细胞学检测技术在急性淋巴细胞白血病儿童并发中枢神经系统白血病中的诊断价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(1): 38-42.
- [8] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [S]. Version 4.0. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute, US. 2009.
- [9] Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures[J]. *Oncologist*, 2008, 13(4): 424-434.
- [10] 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.
- [11] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia[J]. *Net. J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6041-6051.
- [12] 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.
- [13] Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 839-844.
- [14] Hunger SP. Tyrosine kinase inhibitor use in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic anemia[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 361-365.
- [15] Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 839-844.
- [16] Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2014, 120(10): 1514-1519.
- [17] Lee S, Kim DW, Cho B, et al. Risk factors for adults with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in remission treated with allogeneic bone marrow transplantation: the potential of real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(1): 145-153.
- [18] Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy[J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1214-1221.

( 本文编辑: 邓芳明 )