

达沙替尼治疗慢性粒细胞白血病研究进展

北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 江倩*, 北京 100044

关键词 达沙替尼 治疗 慢性粒细胞白血病

中图分类号 R557+.3 **文献标识码** A

伊马替尼作为第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗新诊断慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)慢性期(chronic phase, CP)患者, 8年无事件生存率(event free survival, EFS)、无进展生存率(progression-free survival, PFS)和总生存率(overall survival, OS)分别为81%、92%和85%^[1], 显著延长了CML-CP患者的生存期。但由于不能耐受的毒副反应(20%~25%)以及伊马替尼耐药(20%), 40%~45%的患者不得不终止治疗, 7%~8%的患者疾病进展至加速期(accelerated phase, AP)或急变期(blast phase, BP)^[1]。伊马替尼耐药在CML进展期患者更为常见。伊马替尼耐药机制可分为BCR-ABL依赖和非依赖2种。42%~90%的耐药机制为BCR-ABL依赖机制中的BCR-ABL激酶域突变, 约18%为BCR-ABL基因扩增导致的过表达; 非BCR-ABL依赖性的机制包括细胞转运蛋白异常、Src家族激酶Lyn和Hck活化等机制^[2]。为克服伊马替尼耐药和改善伊马替尼耐受性, 第二代TKI应运而生。

达沙替尼为近期在我国上市的第二代TKI之一, 被SFDA批准用于治疗伊马替尼耐药或不耐受的各期CML。在全球多个国家, 达沙替尼还被批准用于新诊断CML-CP患者的一线治疗。本文将达沙替尼在CML治疗中的主要研究做一综述。

达沙替尼克服伊马替尼耐药的机制

达沙替尼是一种强效的BCR-ABL激酶抑制剂, 其结构完全不同于伊马替尼和尼洛替尼, 可与ABL激酶结构域非活化构象和活化构象均可结合^[3,4]。体外实验显示, 达沙替尼可有效克服除T3151以外的绝大多数继发于伊马替尼治疗的BCR-ABL突变耐药, 对无突变的BCR-ABL细胞株的抑制能力为伊马替尼的325倍, 尼洛替尼的16倍^[3,4]。除强效抑制BCR-ABL外, 达沙替尼还抑制其它激酶, 如Src、

PDGFR和c-kit等激酶活性。Src激酶活化见于伊马替尼耐药的或进展期CML以及pH染色体阳性急性淋巴细胞白血病^[5]。由于达沙替尼比伊马替尼有更强的抑制BCR-ABL的能力, 也能克服由于BCR-ABL过表达引起的伊马替尼耐药, 并可抑制Src家族激酶活化所致的非BCR-ABL依赖途径导致的伊马替尼耐药。此外, 由于达沙替尼不是P-糖蛋白流出泵作用的底物, 可以获得更高的细胞内浓度^[3]。不同于伊马替尼和尼洛替尼, 达沙替尼还可以透过血脑屏障, 可能对CML中枢神经系统侵犯的患者有效^[6]。

达沙替尼作为二线治疗用于CML的临床研究

START系列II期临床研究证实了达沙替尼可以成功治疗伊马替尼不耐受或耐药的各期CML患者。START-C研究显示了达沙替尼用于CML-CP的有效性和安全性: 387例伊马替尼耐药或不耐受的CML-CP患者, 达沙替尼70 mg, 2次/d, 2年完全细胞遗传学缓解率(complete cytogenetic response, CCyR)为53%, 中位达到CCyR时间为3.2个月, 其中90%患者在24个月仍保持CCyR。2年OS和PFS分别为94%和80%^[7]。START-A、START-B研究表明, 达沙替尼70 mg, 2次/d, 分别对CML-AP、CML-BP患者也有很好的临床疗效: AP患者1年OS为82%, PFS为66%, 髓系急变(myeloid blast phase, MBP)患者中位OS和PFS分别为11.8个月和6.7个月, 淋系急变(lymphoid blast phase, LBP)患者中位OS和PFS分别为5.3个月和3.0个月^[8,9]。START-R研究随机比较了达沙替尼70 mg, 2次/d和高剂量伊马替尼400 mg, 2次/d对伊马替尼400~600 mg/d耐药的CML-CP患者的疗效, 2年随访结果显示达沙替尼组患者的各项缓解率均显著优于高剂量伊马替尼组[主要细胞遗传学缓解率(major cytogenetic response, MCyR) 53% vs 33%; CCyR 44% vs 18%; 主要分子学缓解率(major molecular response, MMR) 29% vs 12%]。而且达沙替

*通信作者: 江倩, E-mail: jiangqian@medmail.com.cn

尼的疗效更持久,18个月时,90%达沙替尼治疗的患者维持MCyR,而高剂量伊马替尼组仅为74%。达沙替尼组在24个月时的PFS为86%,明显优于高剂量伊马替尼组的65%^[10]。

在START系列研究中,达沙替尼的推荐剂量均为70 mg,2次/d。随即,2项Ⅲ期多中心、随机、开放的达沙替尼剂量优化研究确定了达沙替尼在CML-CP的推荐剂量为100 mg,1次/d,在加速、急变期患者推荐剂量为140 mg,1次/d^[11,12]。CA180-034试验纳入了670例伊马替尼治疗耐药(497例)或不耐受(173例)CML-CP患者,随机接受达沙替尼100 mg,1次/d,50 mg,2次/d,140 mg,1次/d,或70 mg,2次/d治疗。6个月随访数据表明,尽管100 mg,1次/d和70 mg,2次/d 2组患者的细胞遗传学反应率相当:MCyR 59% vs 55%,CCyR 41% vs 45%,但接受100 mg,1次/d给药的患者耐受性更好:胸腔积液(所有级别,7% vs 16%; $P=0.024$)及3/4级血小板减少(22% vs 37%; $P=0.004$)发生率明显降低,出现药物中断(51% vs 68%)、减量(30% vs 55%)或停药(16% vs 23%)的比例更低^[13]。基于上述结果,被批准用于CML-CP二线治疗的达沙替尼剂量由70 mg,2次/d调整为100 mg,1次/d。目前,这一研究的6年随访不仅评价了达沙替尼长期有效性和安全性,还回顾性地分析了治疗3个月时的分子学反应、6个月和12个月时的细胞遗传学反应对长期生存的预测价值。分析显示,接受达沙替尼100 mg,1次/d的患者中,31%的患者仍接受治疗,累积CCyR率和MMR率分别为50%和42%,6年PFS和OS分别为49%和71%,仅12.5%的患者死于CML疾病进展^[14]。治疗3个月时患者BCR-ABL $\leq 10\%$ 预示着更好的PFS和OS^[14],6个月和12个月时获得CCyR或MMR预示更好的PFS^[15]。

CA180-035对伊马替尼耐药或不耐受的CML-AP、BP患者(611例)应用达沙替尼140 mg,1次/d和70 mg,2次/d进行了比较。加速期患者140 mg,1次/d和70 mg,2次/d随访2年,主要血液学反应率(major hematologic response, MHR, 66% vs 68%)及MCyR率(39% vs 43%)相当,2年PFS(51% vs 55%)及OS(63% vs 72%)也相似。而且,1次/d比2次/d给药更安全,胸腔积液的发生率明显降低(所有级别:20% vs 39%; $P<0.001$)^[16]。在CML-BP患者中,1次/d与2次/d给药相比,MHR率在MBP均为28%,LBP为42% vs 32%;MCyR率MBP为25% vs 28%,LBP为50% vs 40%;2年OS率

MBP为24% vs 28%,LBP为21% vs 16%;同样,1次/d给药安全性更好^[12]。

大部分患者能耐受达沙替尼治疗。达沙替尼最常见的不良反应包括体液潴留、腹泻、头痛、恶心、皮疹、呼吸困难、出血、感染、肌肉骨骼疼痛等。需引起注意的达沙替尼相关的不良反应包括胸腔积液(心包积液)和出血。达沙替尼70 mg,2次/d治疗伴随较多的不良反应,尤其是胸腔积液和3~4级血液学不良反应。CA180034和CA180035研究表明100 mg,1次/d,140 mg,1次/d分别是CP和进展期(advanced phase, AP)的最佳剂量,疗效与70 mg,2次/d相当,但不良反应发生率明显减低。CA180034研究中100 mg,1次/d组因药物毒性终止治疗发生率仅11%,治疗的耐受性显著改善。2年研究报告显示,所有级别胸腔积液的发生率14%,大部分为1~2级,3~4级的发生率仅2%^[11]。胸腔积液常在进展期及老年患者发生。胸腔积液的处理包括暂时中断治疗、药物减量、利尿剂,也可短期应用激素处理。与达沙替尼相关的出血事件包括瘀斑、鼻衄、胃肠道出血和中枢神经系统出血,其中3级或4级胃肠道出血和其他部位出血的发生率为4%和2%,重度中枢神经系统出血的发生率 $<1\%$ 。大部分出血相关事件均伴随有3级或4级的血小板减少症^[17]。国外有个案报道与达沙替尼暴露相关的肺动脉高压(经右心导管插入术确诊的前毛细血管肺动脉高压)^[18-21],但其发生率及发生原因还需要进一步研究。

ABL激酶域突变谱是选择达沙替尼作为二线治疗伊马替尼耐药或不耐受各期CML患者的重要考虑因素。临床研究证实,T315A/I、F317I/L和V299L对达沙替尼反应不佳,除此之外各种突变均可选用达沙替尼^[22]。当然,患者基础疾病状况和达沙替尼比较多见的毒副作用,也是选择二代TKI的参考依据。

达沙替尼作为一线治疗用于新诊断CML的临床试验

DASISION研究是一个开放的、随机对照的Ⅲ期临床试验,519例新确诊的CML-CP患者按1:1随机接受达沙替尼100 mg,1次/d(259例)或伊马替尼400 mg,1次/d(260例)的治疗,直至疾病进展或不耐受。主要研究终点为12个月确认的CCyR(cCCyR),次要研究终点是任何时间的MMR以及获得CCyR、MMR的时间。治疗12个月时,达沙替尼组的cCCyR明显高于伊马替尼组(77% vs 66%; $P=0.007$),任何时间的MMR也明显优于伊马替尼组(52% vs 34%; $P<0.0001$),12个月的MMR

(46% vs 28%; $P < 0.0001$)。获得 CCyR 和 MMR 的时间,达沙替尼组显著短于伊马替尼组 ($P < 0.0001$)^[23]。达沙替尼与伊马替尼相比,更快更深刻地达到细胞遗传学反应和分子学反应,但是否带来显著减少的疾病进展风险,尚需更长时间的观察研究。最新随访3年结果表明,治疗3个月时 BCR-ABL $\leq 10\%$ 的患者达沙替尼组和伊马替尼组分别为 84% 和 64%,获得更深的分子学反应预示着更好的3年 PFS 和 OS。达沙替尼组患者,第3个月时 BCR-ABL $\leq 10\%$ 的患者,3年 OS 和 PFS 分别为 95.9% 和 93.1%,3个月时 BCR-ABL $> 10\%$ 的患者,3年 OS 和 PFS 分别为 85.9% 和 68.2%^[24]。

2组的主要药物相关性不良事件多为1~2级。血液学毒性:3~4级的中心粒细胞减少均约20%,3~4级的血小板减少发生率达沙替尼组多于伊马替尼组(19% vs 10%),多见于治疗的前4个月。非血液学毒性:达沙替尼组少于伊马替尼组,如恶心、呕吐、肌炎、皮疹等,特别是达沙替尼较少出现体液滞留和体表水肿发生率(分别为19% vs 42% 和 9% vs 36%),但达沙替尼组中胸腔积液多见:1~2级者约占10%,但3~4级者仅为1%。基于此项研究的结果,达沙替尼 100 mg, 1次/d 被食品和药品管理局、欧洲药品局批准用于 CML-CP 的初始治疗。

小结

对于伊马替尼耐药和不耐受的各期 CML 患者,达沙替尼作为二线治疗显示了确认的有效性和安全性。推荐起始剂量:CP 为 100 mg, 1次/d, AP 和 BP 为 140 mg, 1次/d。6年随访结果证明了 CP 患者达沙替尼疗效持久性。达沙替尼用于初诊的 CML-CP,显示出优于伊马替尼的细胞遗传学和分子学反应,尚需更长的追踪随访以证实其生存受益的可能性。无论作为 CML-CP 患者的一线或二线治疗,达沙替尼用药3个月时的 BCR-ABL 水平均可预测长期生存。

参考文献

- Michael Deininger, Stephen G O'Brien, Francois Guilhot, et al. International randomized study of interferon vs ST1571 (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. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009(114): 1126.
- Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. Cancer Lett, 2007, 249(2): 121-132.
- Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science, 2004, 305(5682): 399-401.
- O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res, 2005, 65

- (11): 4500-4505.
- Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. Oncologist, 2008, 13(4): 424-434.
- Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood, 2008, 112(4): 1005-1012.
- Baccarani M, Rosti G, Saglio G, et al. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). ASH Annual Meeting, 2008(112): 450.
- Apperley J, Cortes J, Kim DW, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. J Clin Oncol, 2009, 27(21): 3472-3479.
- Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia, 2008, 22(12): 2176-2183.
- Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer, 2009, 115(18): 4136-4147.
- Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, sub-optimal response or intolerance to imatinib. Haematologica, 2010, 95(2): 232-240.
- Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. Cancer, 2010, 116(16): 3852-3861.
- 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 Clin Oncol, 2008, 26(19): 3204-3212.
- Shah NP, Kantarjian H, Kim DW, et al. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. ASCO Annual Meeting, 2012, suppl: Abstract 6506.
- Shah NP, Cortes J, Schiffer CA, et al. Five year follow-up of patients with imatinib resistant or intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. ASCO Annual Meeting, 2011, suppl: Abstract 6512.
- Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. Blood, 2009, 113(25): 6322-6329.
- 达沙替尼片说明书, 核准日期 2011 年 9 月 7 号。
- Dumitrescu D, Seck C, Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Eur Respir J, 2011, 38(1): 218-220.
- Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. BMC Pulm Med, 2011, 11: 30.
- Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(12): 967-968.
- Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. Leuk Res, 2009, 33(6): 861-864.
- Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Treatment selection after imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. Target Oncol, 2009, 4(1): 3-10.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 2010, 362(24): 2260-2270.
- Hochhaus A, Shah NP, Cortes J, et al. Dasatinib vs imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: DASISION 3-year follow-up. ASCO Annual Meeting, 2012, suppl: Abstract 6504. (2012-10-26 收稿)