

氟马替尼联合诱导化疗并序贯异基因造血干细胞移植治疗新诊断 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病 6 例临床观察

连霞英 戴海萍 崔庆亚 唐晓文

苏州大学附属第一医院, 苏州 215006

通信作者: 唐晓文, Email: xwtang1020@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.02.017

Clinical observation of flumatinib combined with induction chemotherapy and sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of 6 patients with newly diagnosed Ph⁺ acute lymphocytic leukemia

Lian Xiaying, Dai Haiping, Cui Qingya, Tang Xiaowen

The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Tang Xiaowen, Email: xwtang1020@163.com

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)在成人急性淋巴细胞白血病(ALL)中占 20% ~ 30%, 在儿童 ALL 中占 2% ~ 5%^[1]。美国国家综合癌症网络(NCCN)2021 版指南将 Ph⁺ ALL 归入预后不良组。既往研究显示, Ph⁺ ALL 单纯化疗的完全缓解(CR)率为 60% ~ 90%^[2], 5 年总生存(OS)率仅为 8% ~ 12%^[3]。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)通过竞争性结合酪氨酸激酶上腺苷三磷酸(ATP)的结合位点, 阻止酪氨酸激酶磷酸化, 抑制携带 BCR-ABL1 融合基因的白血病细胞增殖, 且不影响正常细胞功能^[4]。Bassan 等^[5]应用一代 TKI 伊马替尼联合化疗治疗 Ph⁺ ALL 患者, CR 率为 92%, 完全分子学反应(CMR)率为 40%, 5 年 OS 率为 38%。Ravandi 等^[6]采用二代 TKI 达沙替尼联合 Hyper-CVAD 方案治疗 Ph⁺ ALL 患者, CR 率为 96%, CMR 率为 65%, 5 年 OS 率为 46%。由于 TKI 价格昂贵长期用药经济负担较重且有合并耐药突变的风险, 相关指南仍推荐有条件的 Ph⁺ ALL 患者在获得缓解后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[3]。日本的一项研究显示, 一代 TKI 伊马替尼治疗 Ph⁺ ALL 获得第一次 CR 后序贯 allo-HSCT, 3 年 OS 率、无白血病存活(LFS)率、复发率分别为 65%、58%、15%, 均优于未应用 TKI 的历史对照组^[7]。我们自 2020 年起尝试采用我国自主研发的二代 TKI 氟马替尼联合诱导化疗并序贯 allo-HSCT 治疗 6 例新诊断 Ph⁺ ALL, 获得良好疗效。

病例与方法

一、病例

本研究纳入 2020 年 4 月至 2021 年 6 月于苏州大学附属第一医院一线接受氟马替尼联合诱导化疗后序贯 allo-HSCT 的 6 例新诊断 Ph⁺ ALL 患者, 对其临床资料进行回顾性分析。

二、诊断依据

诊断标准参照《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 版)》, 结合骨髓细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学进行诊断分型, 排除慢性髓性白血病(CML)急淋变患者。采用 FACS Calibur 型流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司产品)进行免疫表型分析, 检测白血病细胞表面抗原表达水平。免疫表型分析提示 B 细胞 ALL 的患者, 以荧光原位杂交技术(FISH)以快速辅助诊断。采用 R 显带技术进行染色体核型分析, 按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)(2016)》描述核型异常。染色体核型分析正常或因分裂相少无法确定核型的患者, 采用 RT-PCR 技术检测 BCR-ABL1 融合基因剪切型。采用 RQ-PCR 方法确定 BCR-ABL1 融合基因拷贝数, 通过 Sanger 测序法检测 ABL 激酶区突变^[8]。采用高通量测序靶向测序检测基因突变, 用探针捕获建库方法 Nextseq550 系统进行脱氧核糖核酸测序, 平均测序深度 > 1000×。

三、治疗方案

1. 化疗方案: 诱导化疗均为 IVP 方案(去甲氧柔红霉素+长春地辛+地塞米松)。巩固治疗方案: 4 例患者行一个疗程中剂量阿糖胞苷+培门冬酶(MD-Ara-C+PEG-ASP), 2 例患者行 Hyper-CVAD/MA(A/B)(环磷酰胺+长春新碱+吡柔比星+地塞米松/甲氨蝶呤+阿糖胞苷)巩固治疗。治疗期间定期采用甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷、地塞米松三联鞘内注射预防中枢神经系统白血病(CNSL)。

2. 氟马替尼用药方案: FISH 或 RT-PCR 法检出 BCR-ABL1 融合基因后即加用氟马替尼, 起始剂量 600 mg/d, 根据患者血象进行剂量调整。巩固治疗期间及化疗间歇期持续口服氟马替尼。allo-HSCT 后 3 个月无活动性移植物抗宿主病(GVHD)的患者开始加用氟马替尼进行维持治疗。

3. 移植方案: 预处理均采用改良 BuCy(白消安+环磷酰

胺)方案^[9]。同胞全相造血干细胞移植 1 例,单倍体造血干细胞移植 5 例。移植物均为外周血造血干细胞,中位单个核细胞输注量为 $8.76(5.00 \sim 13.00) \times 10^8/\text{kg}$,中位 CD34⁺细胞输注量为 $2.99(2.00 \sim 6.00) \times 10^6/\text{kg}$ 。同胞全相造血干细胞移植患者予环孢素 A(CsA)联合短程 MTX 预防 GVHD,单倍体造血干细胞移植采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、CsA、霉酚酸酯(MMF)联合短程 MTX 预防 GVHD。粒细胞及血小板植活标准参照文献^[9]。以短串联重复序列(STR)评估供者造血干细胞嵌合度。

四、安全性评估

依据 WHO 制定的不良反应评价标准将患者不良反应级别分为 0~IV 度,观察氟马替尼的主要不良反应,包括水肿、四肢疼痛、皮疹、腹泻、肝肾功能及心电图情况等。

五、疗效评价及随访

形态学 CR 与复发的定义参照文献^[10]。MMR 定义为 BCR-ABL1^{IS} ≤ 0.1% (ABL 转录本 > 10 000)。完全分子学反应(CMR)指在可扩增 ABL 转录本水平下无法检测到 BCR-ABL1 转录本。无进展生存(PFS)时间指患者氟马替尼治疗开始到任何原因引起的治疗失败(包括复发、BCR-ABL1 水平升高、死亡或疾病进展等)的时间;OS 时间指患者氟马替尼治疗开始至因任何原因死亡或未次随访的时间。随访资料来自住院/门诊病历及电话随访。随访截止日期为 2022 年 2 月 4 日。

结 果

一、临床特征

6 例新诊断 Ph⁺ ALL 患者中男 4 例、女 2 例,中位年龄 30.5(12~43)岁。初诊时中位 WBC $22.46(1.88 \sim 267.05) \times 10^9/\text{L}$,中位 PLT $56(28 \sim 127) \times 10^9/\text{L}$ 。4 例患者检测到 t(9;22)(q34;q11),1 例为正常染色体核型,1 例染色体核型分析失败。6 例患者 RT-PCR 均检测到 BCR-ABL1 融合基因,且均为 e1a2(P190)型。氟马替尼治疗前 ABL 激酶区突变位均为阴性。通过二代测序在 6 例患者中共检出 11 种伴随基

因突变,分别为 IKZF1、NOTCH1、BCOR、ATG2B、SMC2、BCL2、EP300、SETD2、ZRSR2、IGLL5、RUNX1。详见表 1。

二、治疗情况与临床疗效

新诊断 6 例 Ph⁺ ALL 患者均在诱导治疗开始 1 周内启动氟马替尼治疗。治疗 28 d 时均获得形态学 CR,5 例患者流式细胞术检测微小残留病(MRD)阴性,1 例 MRD 阳性(治疗第 38 d 转阴);1 例患者获得 CMR,2 例患者获得 MMR,3 例未达到 MMR(分别在治疗第 78 d、59 d 及 50 d 达 MMR),中位获得 MMR 的时间为 34 d。治疗 3 个月时,6 例患者均获得 MMR,其中 3 例获得 CMR。allo-HSCT 前处于 MMR 的 3 例患者,在 allo-HSCT 后 1 个月内均获 CMR(表 2)。例 1 在移植后 4 个月开始氟马替尼治疗,治疗 18 d 时出现 BCR-ABL1 融合基因转阳,并且检测到 ABL 激酶区 T315I 突变。予更换 TKI,并先后予利妥昔单抗、CD19/22 CAR-T 细胞治疗后融合基因再次转阴,末次随访时 BCR-ABL1 融合基因仍为阴性。1 例患者移植后继续口服氟马替尼维持治疗。1 例患者 allo-HSCT 后未及 3 个月,暂未启动氟马替尼维持治疗。3 例患者因移植后分别出现皮肤、肝脏及肠道和肝脏 GVHD,暂停 TKI 维持治疗。6 例患者在治疗过程中均未发生 CNSL。

三、不良反应与并发症

1. 诱导治疗期间:6 例患者均出现 IV 级粒细胞减少;5 例患者出现 IV 级贫血,1 例患者出现 III 级贫血;4 例患者出现 IV 级血小板减少,1 例患者出现 III 级血小板减少,1 例患者出现 II 级血小板减少(表 3)。6 例患者中位粒细胞缺乏持续时间为 9.5(4~12)d,PLT < $20 \times 10^9/\text{L}$ 的中位持续时间为 7.5(0~15)d。1 例出现谷丙转氨酶(ALT)和总胆红素(T-BIL)升高,1 例出现肌酐(Cr-S)升高,2 例出现一过性腹泻,1 例出现皮疹,1 例出现水肿与轻度四肢疼痛。6 例患者中 1 例出现粒细胞缺乏伴发热。上述所有不良反应经对症治疗后均缓解。详见表 3。

2. 移植后单用氟马替尼治疗期间:4 例患者(例 1、2、3、5)移植后接受短暂氟马替尼治疗,例 5 出现持续 II 级血红蛋白降低,其余 3 例均未出现血液学不良反应。1 例患者出现

表 1 6 例新诊断 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病患者临床资料

例号	性别	年龄	初诊 WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	初诊 PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	初诊骨髓原幼细胞 (%)	染色体核型	BCR-ABL1 基因类型	BCR-ABL1/ABL 值 (%)	基因突变	ABL 激酶区突变点
1	女	12	267.05	48	91	未见分裂象	P190	86.13	-	-
2	男	24	64.09	28	87	正常	P190	114.75	IKZF1、NOTCH1、BCOR、ATG2B、SMC2	-
3	男	32	22.46	35	97	45,XY,-7,t(9;22)(q34;q11),der(16)[5]/46,XY[5]	P190	109.18	BCL2、EP300、SETD2	-
4	男	29	22.46	88	86	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XY[3]	P190	182.57	SETD2	-
5	男	41	1.88	64	95	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[3]/46,idem,der(15)[1]/46,XY[16]	P190	105.73	ZRSR2、IGLL5	-
6	女	43	7.64	127	66	46,XX,?(7)(p10),t(9;22)(q34;q11)[8]/46,XX[2]	P190	100.79	RUNX1	-

轻度水肿和四肢疼痛,停药后恢复。1 例患者出现轻度皮疹,其余 2 例患者未出现非血液学不良反应。详见表 4。

四、生存情况

所有患者接受氟马替尼治疗后中位随访时间为 17(7~21)个月,移植后中位随访时间为 12(2~17)个月,无失访病例。至随访终止,6 例患者均处于无白血病存活状态。随访期间 1 例患者出现疾病进展(BCR-ABL1 融合基因由阴转阳),经治疗后 BCR-ABL1 融合基因再次转阴。

讨 论

TKI 在 Ph⁺ ALL 治疗中已取得巨大成功。与传统单纯化疗相比,TKI 在提高 CR 率的同时,显著降低了复发率,为患者赢得了序贯移植的机会^[11]。Shen 等^[12]的一项 III 期随机临床研究对一代 TKI 伊马替尼和二代 TKI 达沙替尼联合化疗治疗儿童 Ph⁺ ALL 的疗效进行了比较,结果显示达沙替尼组 4 年无事件生存(EFS)率、OS 率、累积复发率均优于伊马替尼组(71%对 48.9%、88.4%对 69.2%、19.8%对 34.4%)。一

项 II 期多中心临床试验结果显示,二代 TKI 达沙替尼联合化疗序贯 allo-HSCT 3 年 OS 率为 75%^[13],优于日本学者报道^[7]的一代 TKI 伊马替尼联合化疗序贯 allo-HSCT(3 年 OS 率为 65%)。国内杨飞等^[14]报道,TKI 联合化疗并序贯移植治疗 Ph⁺ ALL 患者时,二代 TKI 组 2 年 EFS 率、OS 率均优于一代 TKI(84.2%对 46.3%、94.7%对 62.0%)。

氟马替尼是我国自主研发的一种新型 TKI,在分子结构上,用吡啶环取代苯环,并导入三氟甲基,提高了氟马替尼与 BCR-ABL1 激酶的结合力,增强结合的稳定性,且氟马替尼比尼洛替尼具有更强的抗 BCR-ABL1 激酶的能力^[15-16]。体外研究显示,氟马替尼对 ABL 激酶 ATP 结合区的突变(V299L、F317L 和 F317I)也有较强的抑制作用^[16]。一项开放、随机、多中心 III 期临床试验研究对比氟马替尼和伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的安全性和疗效,结果显示氟马替尼组可获得更高、更快、更深的治疗反应且不良事件发生率更低^[17]。米瑞华等用氟马替尼治疗 Ph⁺ ALL(包括 7 例初诊和 2 例复发/难治 Ph⁺ ALL),获得了较好

表 2 6 例新诊断 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病患者氟马替尼联合 allo-HSCT 治疗结果

例号	氟马替尼 起始剂量 (mg/d)	服药前 BCR-ABL1 (%)	达 MMR 时间(d)	移植前 疗效	服药至 移植时间 (d)	移植类型	移植后 生存时间 (d)	移植后 氟马替尼 应用	GVHD	有无合并 CNSL 或 髓外浸润	末次 BCR-ABL1 (%)	存活 状态
1	600	86.13	78	MMR	117	haplo-HSCT	521	18 d	无	无	0	LFS
2	600	114.75	12	MMR	103	haplo-HSCT	361	20 d	皮肤 GVHD	无	0	LFS
3	600	109.18	12	CMR	89	Sib-HSCT	514	1 个月	肝脏 GVHD	无	0	LFS
4	600	128.57	59	MMR	104	haplo-HSCT	304	0	肠道、肝脏 GVHD	无	0	LFS
5	600	105.73	18	CMR	171	haplo-HSCT	375	1 年	无	无	0	LFS
6	600	100.79	50	CMR	161	haplo-HSCT	60	0	无	无	0	LFS

注 MMR:主要分子学反应;CMR:完全分子学反应;haplo-HSCT:单倍体造血干细胞移植;Sib-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;GVHD:移植物抗宿主病;CNSL:中枢神经系统白血病;LFS:无白血病存活

表 3 6 例新诊断 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病患者氟马替尼联合诱导化疗期间的不良反应发生情况

例号	粒细胞减少	贫血	血小板减少	肝功能异常	肾功能异常	腹泻	皮疹	水肿	四肢疼痛	心电图异常
1	IV 级	IV 级	IV 级	-	-	+	-	-	-	-
2	IV 级	IV 级	IV 级	-	Cr-S 升高	-	-	-	-	-
3	IV 级	IV 级	IV 级	ALT、T-BIL 升高	-	-	-	+	+	-
4	IV 级	IV 级	IV 级	-	-	-	-	-	-	-
5	IV 级	IV 级	III 级	-	-	-	+	-	-	-
6	IV 级	III 级	II 级	-	-	+	-	-	-	-

注 T-BIL:总胆红素;Cr-S:血清肌酐

表 4 4 例新诊断 Ph⁺ 急性淋巴细胞白血病患者移植后单用氟马替尼治疗期间的不良反应发生情况

例号	粒细胞减少	贫血	血小板减少	肝功能异常	肾功能异常	腹泻	皮疹	水肿	四肢疼痛	心电图异常
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
5	-	II 级	-	-	-	-	+	-	-	-

的疗效。

本组6例初诊Ph⁺ ALL患者采用氟马替尼联合诱导化疗一线治疗28 d均获得形态学CR,治疗3个月均获得MMR(其中3例为CMR),提示该药在Ph⁺ ALL治疗领域可能具有较好的应用前景。既往研究显示,allo-HSCT前获得MMR的患者具有较好的移植后OS和LFS^[18]。本组6例患者均在CR1期接受allo-HSCT,移植前未获得CMR的3例患者在移植后BCR-ABL1融合基因均转阴。1例患者在移植后4个月BCR-ABL1融合基因转阳,ABL激酶区出现T315I突变,予更换TKI,并先后予利妥昔单抗、CD19/22 CAR-T细胞治疗,融合基因再次转阴并维持至随访截止,该患者移植后已存活17个月。1例初诊时伴高白及IKZF1缺失的患者,采用氟马替尼联合诱导化疗序贯allo-HSCT,目前已存活12个月。1例患者在移植后重新启动氟马替尼维持治疗,安全性良好。6例患者在治疗期间均未出现Ⅲ级及以上非血液学毒性。

本研究结果初步显示了二代TKI氟马替尼联合诱导化疗并序贯allo-HSCT对初诊Ph⁺ ALL具有较好疗效且安全性良好。上述结论尚需前瞻性、多中心的临床研究加以证实。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 连霞英:数据收集、分析,论文撰写;唐晓文:研究设计及实施、数据分析、论文审核;其他作者:协助研究

参考文献

- [1] Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2010, 116(18): 3409-3417. DOI: 10.1182/blood-2010-01-242750.
- [2] Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(5): 1043-1063. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.07.007.
- [3] Kim K, Jabbour E, Short NJ, et al. Current approaches to Philadelphia chromosome-positive b-cell lineage acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitor and stem cell transplant[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(8): 95. DOI: 10.1007/s11912-021-01086-y.
- [4] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia[J]. New Engl J Med, 2001, 344(14): 1031-1037. DOI: 10.1056/Nejm200104053441401.
- [5] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(22): 3644-3652. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
- [6] Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer, 2015, 121(23): 4158-4164. DOI: 10.1002/cncr.29646.
- [7] Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2011, 25(1): 41-47. DOI: 10.1038/leu.2010.228.
- [8] 沈宏杰, 陈子兴, 何军, 等. 中国人群耐药Ph阳性急性淋巴细胞白血病高比例ABL激酶区G:C→A:T突变和尿嘧啶-N-糖基化酶异常表达研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4): 889-893. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.04.002.
- [9] 杨飞, 蔡文治, 黄晓雯, 等. 接受造血干细胞移植的Ph⁺急性淋巴细胞白血病一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(8): 661-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.010.
- [10] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- [11] Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2005, 105(9): 3449-3457. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3785.
- [12] Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 358-366. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.
- [13] Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. A phase II study of Dasatinib and Dexamethasone as primary therapy followed by transplantation for adults with newly diagnosed Ph/BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): final results of Alliance/CALGB Study 10701[J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1): 309. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120029.
- [14] 杨飞, 蔡文治, 杨小冬, 等. 一代与二代酪氨酸激酶抑制剂联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗Ph⁺急性淋巴细胞白血病疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(2): 110-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.007.
- [15] Luo H, Quan H, Xie C, et al. HH-GV-678, a novel selective inhibitor of BCR-ABL, outperforms imatinib and effectively overrides imatinib resistance[J]. Leukemia, 2010, 24(10): 1807-1809. DOI: 10.1038/leu.2010.169.
- [16] Yang M, Xi Q, Jia W, et al. Structure-based analysis and biological characterization of imatinib derivatives reveal insights towards the inhibition of wild-type BCR-ABL and its mutants[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(24): 126758. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126758.
- [17] Zhang L, Meng L, Liu B, et al. Flumatinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a phase III, randomized, open-label, multi-center FESnd Study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 70-77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1600.
- [18] 刘欣, 魏嘉璘, 何祎, 等. HSCT联合伊马替尼治疗费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(3): 132-136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.03.002.

(收稿日期:2022-03-16)

(本文编辑:徐茂强)