

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210604.1727.006.html\(2021-06-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210604.1727.006.html(2021-06-07))

氟马替尼二线治疗 2 例慢性髓系白血病并文献复习*

蒋雅沁¹, 王季石², 肖仕珊¹, 宋 军¹, 赵雪梅¹, 李 哲¹, 朱红倩^{1△}

(1. 贵州医科大学附属医院血液科, 贵阳 550002; 2. 贵州医科大学附属医院血液科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨氟马替尼二线治疗慢性髓系白血病慢性期(CML-CP)患者的疗效。**方法** 回顾性分析 2 例 CML-CP 患者临床资料, 并复习相关文献。**结果** 1 例患者伊马替尼 400 mg/d 治疗后出现全身皮疹, 不耐受, 并检测出集落刺激因子 3 受体(CSF3R) exon17 (p. P733T) 突变, 转换氟马替尼治疗 3 个月后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到主要分子学缓解(MMR); 另 1 例患者伊马替尼治疗 2 年一直未达到 MMR, 转换氟马替尼治疗 3 个月后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 MR4。**结论** 对于伊马替尼不耐受或效果不佳的 CML-CP 患者, 氟马替尼具有良好的疗效。

[关键词] 慢性髓系白血病; BCR-ABL; 氟马替尼; 伊马替尼

[中图法分类号] R453.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2030-04

Flumatinib for second-line treatment in 2 cases of chronic myeloid leukemia and literature review*

JIANG Yaqin¹, WANG Jishi², XIAO Shishan¹, SONG Jun¹, ZHAO Xuemei¹, LI Zhe¹, ZHU Hongqian^{1△}

(1. Department of Hematology, Affiliated People's Hospital, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of flumatinib in the second-line treatment of the patients with chronic myeloid leukemia chronic phase (CML-CP). **Methods** The clinical data in 2 cases of CML-CP were analyzed retrospectively, and the related literature was reviewed. **Results** One case developed the systemic rashes and intolerance after treatment with imatinib 400 mg/d, and CSF3R exon17 (p. P733T) mutation was detected. After conversion of flumatinib treatment for 3 months, ¹⁵BCR-ABL1 (P210)/ABL1 reached MMR in re-examination. The another case did not achieve MMR for 2-years imatinib treatment, and ¹⁵BCR-ABL1 (P210)/ABL1 reached MR4 after 3-months flumatinib-conversion treatment. **Conclusion** For CML-CP patients with intolerant or poorly effective to imatinib, flumatinib has a good effect.

[Key words] chronic myeloid leukemia; BCR-ABL; flumatinib; imatinib

酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 是慢性髓系白血病慢性期 (CML-CP) 患者的一线治疗药物, 临床上常通过实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 监测分子学反应来评估疗效。当出现伊马替尼不耐受、临床症状得不到改善或没有达到最佳分子学反应, 建议更换二代 TKI。甲磺酸氟马替尼是我国研制的用于治疗 CML-CP 患者的二代 TKI, 本文总结氟马替尼二线治疗 2 例 CML-CP 患者的疗效, 并结合文献复习进行讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例 1: 患者, 女, 51 岁, 因腹部包块 5 个月、腹胀 3 个月于 2019 年 9 月入院, 伴食欲下降, 左上腹饱胀, 无盗汗、发热及体重下降。既往史: 2018 年 2 月前因劳累性心悸在当地医院行心电图检查诊断前壁心肌梗死, QT 延长, 具体不详; 同时行心脏超声提示肺动脉高压。否认毒物及放射性物质接触史。体查: 生命体征正常, 神清, 自动体位。皮肤黏膜无出血点及瘀斑, 浅表淋巴结无肿大。贫血貌, 头颅五官无畸形, 睑结膜无苍白, 巩膜无黄染, 颈软, 气管居中, 胸骨下段压痛, 心肺无异常, 腹部无压痛, 脾大 (1 线 10 cm, 2 线 14 cm, 3 线 -1 cm), 双肾区无叩痛, 双下肢不肿。

* 基金项目: 贵州省人民医院博士基金项目 (GZSYBS[2019]03 号)。 作者简介: 蒋雅沁 (1994-), 住院医师, 在读硕士, 主要从事慢性髓系白血病耐药的分子机制及靶向治疗的研究。 △ 通信作者, E-mail: zhuhongqian@126.com。

血常规:白细胞 $153 \times 10^9/L$;血小板 $517 \times 10^9/L$,血红蛋白 86 g/L,嗜酸性粒细胞 10%,嗜碱性粒细胞 13%,原始细胞 7%,中、晚幼粒细胞 22%,早幼粒细胞 10%。骨髓细胞学:增生明显活跃,粒系百分率增高,少数原始及早幼粒细胞增生,嗜酸、嗜碱粒细胞比例增高,红系少见,符合 CML(慢性期)骨髓象。骨髓染色体检测:46,XX,t(9,22)(q34;q11)。BCR-ABL1 融合基因(P210 型)阳性,¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.954 200 0。JAK2V617 突变、MPL 突变、CALR 突变阴性。骨髓流式细胞学:髓系增殖,以中性粒细胞为主(约占 96.3%),伴部分细胞发育异常,嗜碱粒细胞约占 1%,淋系增殖明显受抑,符合 CML。甲状腺功能、凝血机制、自身抗体谱、血脂、血糖、肝肾功及电解质无异常。心电图检查:窦性心律,QT 间期 452 ms。心脏+腹部彩超检查:中度肺动脉高压可能,巨脾(肋下 11.5 cm)、副脾,肝稍大。

病例 2:患者,女,27 岁,因体检发现白细胞升高 1 d 于 2017 年 5 月 12 日于门诊就诊。无发热、咳嗽、盗汗及体重下降。既往史无特殊。体查:生命体征正常,发育正常,神清合作,自动体位。皮肤黏膜无出血点及瘀斑,浅表淋巴结无肿大。贫血貌,头颅五官无畸形,睑结膜无苍白,巩膜无黄染,颈软,气管居中,胸骨下段无压痛,心肺无异常,腹部无压痛,肝脾未触及,双肾区无叩痛,双下肢不肿。血常规:白细胞 $40.27 \times 10^9/L$,血小板 $261 \times 10^9/L$,血红蛋白 166 g/L,嗜酸粒细胞 1.2%,嗜碱粒细胞 7.2%,中、晚幼粒细胞 18%。骨髓细胞学:增生极度活跃,粒系百分率明显增高,原始粒细胞 1%,以中性中幼及成熟粒细胞为主,嗜酸、嗜碱粒细胞比例增高,红系百分率及形态正常,全片见巨核细胞 731 个,个别小巨核细胞,血小板易见,符合 CML(慢性期)骨髓象。骨髓染色体检测:46,XX,t(9,22)(q34;q11)。BCR-ABL1 融合基因(P210 型)阳性,¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.990 700 0。JAK2V617 突变、MPL 突变、CALR 突变阴性。骨髓流式细胞学:原始髓系细胞比例增高伴中性粒细胞发育异常,嗜碱粒细胞比例明显增高。正常心电图,心脏彩超、肺部 CT 无异常,腹部彩超提示脾脏增厚(4 cm),余无异常。

1.2 方法

1.2.1 资料采集

收集患者年龄、性别、病史、相关辅助检查结果及治疗经过,分析其临床资料并进行相关文献复习。诊断标准及 Sokal 评分根据 2013 年慢性髓性白血病 ELN 指南^[1]。

1.2.2 诊断及治疗方案

病例 1 诊断为 CML-CP,Sokal 评分 1.8 分,高危组。2019 年 9 月 15 日开始伊马替尼(格尼可)400 mg 每天 1 次,每周检测血常规。从用药第 1 周末开始,患者出现颜面部红色皮疹,伴瘙痒,无破溃,复查血常

规提示白细胞和血小板轻度减少,由于皮疹逐渐蔓延至全身皮肤,影响生活,于 9 月 22 日减量至 300 mg 每天 1 次,10 月 16 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.631 350 0,ABL 激酶区突变无异常。二代测序发现集落刺激因子 3 受体(CSF3R) exon17(p. P733T) 突变 48.1%。由于皮疹逐渐蔓延至全身皮肤,影响生活,患者自行间断停药,不规律服药。全身皮肤红色皮疹,融合成片,脱屑,颜面部水肿,外阴部皮肤溃烂。多次就诊皮肤科,诊断为湿疹、皮肤溃疡,给予服用氯雷他定、外敷地奈德乳膏等治疗。就诊肾内科、妇科,排除自身免疫性疾病,采用洁尔阴外用药物治疗,皮疹均无缓解。于 2020 年 2 月 6 日换用氟马替尼片 600 mg 每天 1 次,皮疹逐渐消失,未出现与药物相关的不良反应,5 月 8 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.000 495 6(MR3.3)。8 月 17 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.000 240 0(MR3.6),仍存在 CSF3R exon17 错义突变。

病例 2 诊断为 CML-CP,Sokal 评分 0.48 分,低危组。2017 年 5 月 26 日开始服用伊马替尼(格列卫)400 mg 每天 1 次,定期复查血常规,7 月 10 日复查骨髓象和血常规,达到完全血液学缓解。12 月 2 日复查血常规正常,¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.014 640 0,患者拒绝换用二代 TKI 治疗,因经济原因换用伊马替尼(格尼可)400 mg 每天 1 次,2018 年 5 月 31 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.001 588 0,10 月 26 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.001 445 0,2019 年 6 月 28 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.003 546 0,病程中查 ABL 激酶区突变无异常,并反复告知患者未达到主要分子学缓解(MMR)。患者由于经济和药物副作用原因一直不接受尼洛替尼和达沙替尼治疗,且患者有生育需求,需要更换二代 TKI 药物,2019 年 11 月 24 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.004 351 0,建议换用氟马替尼 600 mg 每天 1 次,12 月 9 日开始服用,无不良反应,2020 年 3 月 10 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.000 026 3(MR4.5),6 月 16 日复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 0.000 065 2(MR4.2),继续予氟马替尼治疗。

1.2.3 疗效评估及随访

根据 2013 年慢性髓系白血病 ELN 指南^[1]对 TKI 一线治疗反应进行评估。2 例患者均通过电话门诊随访或其他方式随访,随访期截止 2020 年 8 月 31 日。

2 结 果

本研究中 2 例患者均为 CML-CP 患者,确诊后均选择伊马替尼为一线治疗。病例 1 患者出现严重的非血液学不良反应,并且发现 CSF3R exon17(p. P733T) 突变,更换为氟马替尼 3 个月后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 MMR。病例 2 患者规律予伊马替尼治疗 24 个月,一直未达到 MMR,

结合患者有强烈妊娠愿望,更换为氟马替尼治疗 3 个月复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 MR4。

3 讨论

t(9;22)(q34;11)是 CML 典型的细胞遗传学特征,BCR-ABL 融合基因是其特征性的遗传学分子标志^[1]。靶向该基因的 TKIs 是 CML-CP 患者的一线治疗药物。目前,在我国被批准用于 CML-CP 患者的一线治疗药物有伊马替尼、尼洛替尼、氟马替尼和达沙替尼^[2]。随着 TKIs 的应用,CML 患者的生存率接近健康人。CML 患者治疗的成功在很大程度上取决于是否选择合适的 TKIs,因为许多患者由于不良反应或疗效失败而需要序贯治疗。

尽管伊马替尼是治疗 CML-CP 患者的一种低成本、高效益的药物,但其治疗失败或不耐受的情况下,尤其是伴随 BCR-ABL1 KD 突变,需要更换治疗方案^[3]。在缺乏 BCR-ABL1 KD 突变的情况下,对于任何特定的二代 TKI 都没有明确的建议:所有的二线 TKIs 都是有效的。二线 TKI 的选择几乎完全取决于患者年龄、合并症、第 1 次 TKI 的毒性等。甲磺酸氟马替尼为我国自主研发的新型二代 TKI,于 2019 年 11 月 26 日获中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,用于治疗费城染色体阳性的 CML-CP 成人患者,推荐剂量为 600 mg/d^[2]。本文病例 1 伊马替尼治疗中出现了严重的非血液学不良反应:皮疹,1 个月后复查尽管达到血液学缓解,但¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 较前无明显变化,且二代测序发现 CSF3R exon17(p. P733T)突变,予氟马替尼治疗后未再发生皮疹及其他与药物相关的不良反应,3 个月后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 MMR。病例 2 伊马替尼治疗 24 个月一直未达到 MMR,换为氟马替尼 3 个月后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 MR4。以上 2 例病例表明氟马替尼二线治疗 CML-CP 患者疗效优,且不良反应小。

CSF3R 在粒细胞的生长和分化中起重要作用,与粒细胞的增殖和调节成熟信号有关^[4-5]。MAXSON 等^[6]发现 CSF3R 突变在慢性中性粒细胞白血病(CNL)和非典型 CML 患者中的比例分别为 89% 和 44%,其是白血病的驱动因素,并且有效靶向 CSF3R 下游的酪氨酸激酶信号通路(SRC 家族、JAK 激酶)。CSF3R 有两个突变体:较常见的膜近端突变(主要为 T618I 点突变),以及导致胞质尾部截断的移码突变或无义突变(D771fs、S783fs、Y752X 和 W791Z)。有研究表明^[7],CSF3R exon17 中几乎所有的突变都是移码突变或无义突变(即截断突变)。近期的一项研究表明^[8],在 7.1% 的慢性粒单核细胞白血病(CMML)患者中发现 CSF3R 突变,在 CMML 患者中检测到的所有 CSF3R 突变都由 P733T 突变代表,考虑 CSF3R P733T 突变对 CMML 的诊断有一定价值。CSF3R P733T 突变是一种新的 CSF3R 突变,在 CNL 及

CMML 中的意义暂不明确,目前暂无相关药物治疗。氟马替尼是伊马替尼的衍生物,对 BCR-ABL 突变有较好的抗肿瘤作用,特别是对 ATP 结合区的突变(如 V299L、F317L 和 F317I),并且对不同表型的基因融合(P190、P230)也表现出较好的抗肿瘤作用^[9]。还有研究表明^[10],氟马替尼对 IM 耐药细胞中 Q252H、Y253F、E255K、M351T 和 H396P 突变敏感,并且该研究表明氟马替尼是 BCR-ABL 激酶结构域突变而产生伊马替尼耐药性的 CML 患者的候选药物。关于氟马替尼针对 ABL 激酶区突变谱暂时无详细报道,有待进一步研究和临床观察。本研究病例 1 中发现 CSF3R exon17(p. P733T)突变,在 CML 中既往未发现相同的报道。该病例予氟马替尼治疗后复查¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 持续达到 MMR,但复查 CSF3R exon17 突变仍存在。有文献报道在急性 B 淋巴细胞白血病,美罗华、柔红霉素、环磷酰胺、长春新碱、强的松和聚乙二醇化门酰胺酶联合诱导化疗,并在第 14 天加用达沙替尼(140 mg/d)治疗,首疗程达到完全缓解,之后继续强化巩固及维持化疗(加用达沙替尼 140 mg/d),10 个月后微小残留病检测阴性,骨髓 NGS 检测 CSF3R 突变阴性^[11]。本文中病例 1 既往有肺动脉高压病史,而肺动脉高压是达沙替尼禁忌证,因此选择继续氟马替尼治疗。氟马替尼目前暂无用于伴有 CSF3R 基因突变造血系统疾病治疗经验的报道。

妊娠期的 TKIs 暴露与自然流产和胎儿严重先天畸形的风险增加有关,目前关于 TKIs 对生育、妊娠和胚胎发育影响的数据还很有限^[12]。对权衡育龄期 CML 女性患者妊娠的风险和获益仍是一个挑战,妊娠期间接触 TKIs 的风险及停止 TKIs 治疗后疾病复发的风险是必须评估的两个主要风险^[13],对 CML 育龄期女性怀孕应该是一个有计划的事件。有研究表明^[14]对 CML-CP 的女性达到 MMR,可以安全地在怀孕前停止 TKI,不会对妊娠结局产生有害影响,也不会出现潜在 CML 相关的并发症。但目前专家共识为持续的深度分子学反应(DMR)是计划妊娠的理想条件^[13]。DMR 和持续时间已成为无治疗缓解(TFR)患者考虑的新的治疗目标^[15]。根据 2020 年 ELN 慢性髓系白血病^[16]指南指出,进行 TFR 标准的 CML 患者必须为慢性期;转录本可以进行定量监测;治疗后达到 DMR,且大于或等于 2 年;TKI 停止治疗后 6 个月内每月、6~12 个月每 3 个月行 RT-qPCR 监测。在一些特殊情况下,如 Sokal 评分低危或中危组的年轻患者或希望怀孕的妇女,建议改为二代 TKI 治疗。当育龄期女性对一代 TKI 不耐受、耐药或未达到 MMR 时,可改为二代 TKI 治疗,以达到 DMR。本报道中的病例 2 为年轻女性,CML-CP,低危组,有生育需求,换用氟马替尼治疗 3 个月¹⁵BCR-ABL1(P210)/ABL1 达到 DMR,如果 DMR 可以维持 2 年以上,可

考虑停药妊娠。对于年轻、强烈意愿妊娠的女性患者及早二线使用氟马替尼达到 DMR 提供了希望,有待进一步扩大病例数。

参考文献

- [1] BACCARANI M, DEININGER M W, ROSTI G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 872-884.
- [2] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5): 353-364.
- [3] VACAREAN-TRANDAFIR I C, IVANOV I C, DRAGOS L M, et al. ABL1 tyrosine kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia treatment resistance[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(4): 3747-3754.
- [4] DONG F, VAN BUITENEN C, POUWELS K, et al. Distinct cytoplasmic regions of the human granulocyte colony-stimulating factor receptor involved in induction of proliferation and maturation[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(12): 7774-7781.
- [5] ZIEGLER S F, BIRD T A, MORELLA K K, et al. Distinct regions of the human granulocyte colony-stimulating factor receptor cytoplasmic domain are required for proliferation and gene induction[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(4): 2384-2390.
- [6] MAXSON J E, GOTLIB J, POLLYEA D A, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1781-1790.
- [7] GERMESHAUSEN M, BALLMAIER M, WELTE K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: results of a long-term survey [J]. *Blood*, 2007, 109(1): 93-99.
- [8] OUYANG Y, QIAO C, CHEN Y, et al. Clinical significance of CSF3R, SRSF2 and SETBP1 mutations in chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20834-20841.
- [9] YANG M J, XI Q M, JIA W Q, 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.
- [10] 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.
- [11] SCHWARTZ M S, WIEDUWILT M J. CSF3R truncation mutations in a patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia and a favorable response to chemotherapy plus dasatinib [J]. *Leuk Res Rep*, 2020, 14: 100208.
- [12] BERMAN E, DRUKER B J, BURWICK R. Chronic myelogenous leukemia: pregnancy in the era of stopping tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(12): 1250-1256.
- [13] CHELYSHEVA E, TURKINA A. Risks and challenges of CML management during pregnancy: looking for a balanced decision [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(4): 378-379.
- [14] LASICA M, WILLCOX A, BURBURY K, et al. The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1796-1802.
- [15] SHANMUGANATHAN N, HUGHES T P. Molecular monitoring in CML: how deep how often how should it influence therapy [J]. *Blood*, 2018, 132(20): 2125-2133.
- [16] HOCHHAUS A, BACCARANI M, SILVER R T, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 966-984.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-02-15)