

慢性粒细胞白血病的治疗进展

Progress on the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

肖志坚 钱林生 (中国医学科学院 中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院, 天津, 300020)

XIAO Zhi-jian QIAN Lin-sheng

作者简介

钱林生,男,主任医师,教授,硕士生导师。现任中华医学会天津分会血液学会副主任委员,对于各种贫血、急慢性白血病及疑难血液病的诊断治疗具有较全面的临床经验。

慢性粒细胞白血病(Chronic Myelogenous Leukemia, CML)是一种以贫血、外周血粒细胞增高和出现各阶段幼稚粒细胞、嗜碱粒细胞增高、常有血小板增多和脾肿大为特征的起源于多能造血干细胞的克隆性疾病。本病有从慢性期(Chronic PHase, CP)演变为加速期(Accelerate PHase, AP)最终进入急变期(Blastic PHase, BP)这样一个病理演变过程,白血病细胞有特征性t(9;22)(q34;q11)染色体易位(Ph染色体)及由该染色体易位导致形成的BCR/ABL融合基因异常。CML的年发病率为1/100 000,约占成人白血病的15%~20%,高峰发病年龄为50~60岁,男性/女性为1.4/1。现代CML治疗的主要目的是追求细胞遗传学缓解(即Ph⁺细胞消失率)和分子生物学缓解(即BCR-ABL融合基因转阴率),而非仅为血液学缓解,争取患者获得长期无病生存。

1 慢性粒细胞白血病的诊断与疗效标准

一个考虑CML的患者,除仔细询问病史和查体外,还应做以下试验室检查:外周血细胞计数和白细胞分类计数,生化检查,骨髓穿刺涂片分类计数(需特别注意原始细胞和嗜碱粒细胞比例),骨髓活检,染色体核型分析,荧光原位杂交(FISH)和定量PCR检测BCR/ABL基因。如果患者PH染色体和/或BCR/ABL融合基因阴性,则不考虑CML的诊断。

一个CML慢性期患者确诊后应进行预后评估,现行的预后判断主要有Sokal等(1984)在国际CML预后研究组上提出的相对危险公式和Hasford等提出的新积分系统。

相对危险度计算公式见图1。

按上述公式计算相对危险值,可将CML患者

分为低危组(<0.8),中危组(0.8~1.2)和高危组(>1.2)。

由于上述公式主要是根据常规化疗(主要是马利兰和羟基脲)患者推论出来的,对用INF-治疗的患者的价值相对较差。最近,Hasford等依据1 300例用INF-治疗患者的资料提出了一新积分系统。

新积分=[0.6 666×年龄(<50岁,0; 50,1)+0.420×脾大小(肋缘下cm数)+0.058 4×原始细胞(%)+0.2 039×嗜碱粒细胞(<3%,0; 3%,1)+1.0 956×血小板数(<1 500×10⁹/L,0; 1 500×10⁹/L,1)]×1 000。低危组:新积分<780;中危组:新积分1 480;高危组:新积分>1 480。

CML慢性期患者如有以下一项或一项以上即可诊断加速期:(1)外周血或骨髓中原始细胞10%~19%;(2)外周血嗜碱粒细胞>20%;(3)与治疗无关的持续性血小板减少(<100×10⁹/L)或治疗无效的持续性血小板增多(>1 000×10⁹/L);(4)进行性脾肿大和白细胞增多,治疗无效;(5)克隆演化的细胞遗传学证据(即出现CML慢性期初诊时没有的额外遗传学异常);(6)成片成簇的巨核细胞增殖,伴有显著的网硬蛋白增多或胶原纤维化,和/或明显的粒细胞发育异常等应考虑提示CML加速期,这些表现尚未经过大系列临床研究分析,因而尚未明确它们是否为CML加速期的独立诊断标准,但它们常与上列的一项或一项以上特征同时出现。CML慢性期患者如有以下一项或一项以上即可诊断急变期:(1)外周血或骨髓中原始细胞>20%;(2)髓外原始细胞增殖;(3)骨髓活组织切片中原始细胞成片或聚集成簇。

CML治疗疗效判断包括血液学、细胞遗传学和

分子生物学等三个不同水平,具体判断标准见表1。

2 格列卫 (Gleevec)

格列卫,亦称STI-571 (Signal Transduction Inhibitor-571, STI-571),是一种BCR-ABL融合基因酪氨酸激酶的竞争性抑制剂。1998年6月格列卫开始 期临床试验,共83例干扰素治疗失败的慢性期CML患者按25~1 000 mg/d共分14个剂量组接受了治疗,结果证实获最大临床疗效的最低剂量为300 mg/d,54例接受300 mg/d或以上剂量的患者中53例(98%)获完全血液学缓解(CHR),31%的患者获显著细胞遗传学缓解(MCR)。受此结果鼓舞,58例慢粒急变或Ph+急性白血病患者接受了治疗,剂量为300~1 000 mg/d,55%(21/38例)的CML 急粒变和70%(14/20例)的Ph+ALL患者获血液学疗效。药代动力学研究结果表明给药剂量300 mg就可达到体内药效药物浓度(1 μM),给药剂量为400 mg时,稳态峰浓度为4.6 μM,随后维持浓度为2.13 μM,半衰期为19.3小时,提示每日给药一次即可。其后454例CML-CP、181例CML-AP和229例CML-AP患者进入了 期临床试验,完全血液学缓解率分别为91%、69%和29%,显著细胞遗传学缓解率分别为55%、24%和16%。2001年5月10日该药获美国FDA批准上市。干扰素和STI571国际随机研究(IRIS)的 期临床试验结果表明新确诊的CML CP期患者采用STI571

作为第一线治疗在血液学和细胞遗传学疗效、治疗耐受性、向AP及BC转化的可能性等方面均好于干扰素+小剂量阿糖胞苷,随访至42个月,选用STI571作为首选治疗的患者,其CHR为98%,MCR为91%,完全细胞遗传学缓解(CCR)为84%,无进展生存率(PFS)为94%。最新随访结果表明:(1)伊马替尼用于初诊的CML长期治疗具有良好的耐受性和有效性;(2)治疗54个月时累积获得的最佳MCR和CCR分别为92%和86%;(3)治疗12个月时获得CCR的患者97%在54个月内未进展至加速期/急变期;(4)治疗12个月内获得BCR-ABL 3 log减少的患者100%在54个月内未进展至加速期/急变期;(5)在最初就接受格列卫治疗的患者中第4年进展到AP/BC的<1%,比前三年每年发生进展的比率低;(6)在第54个月,随即分配到伊马替尼组的患者有超过90%的病人依然生存,使用伊马替尼达到CCR的患者会长期获益,即使是处在Sokal评分高危组的患者;(7)最初就接受格列卫治疗并能很好地继续使用格列卫的患者,不会增加疾病进展率。STI571现已替代干扰素成为各期CML患者的标准首选药物治疗。在2006版NCCN CML治疗指南中CML的初始治疗仅只有异基因造血干细胞移植(HSCT)、格列卫和临床试验。

CML慢性期格列卫的推荐剂量为400 mg/d。格列卫治疗期间应定期进行全血细胞计数和白细胞

相对危险度计算公式:

$$\text{相对危险} = \text{EXP} \left[\begin{aligned} &0.0116(\text{年龄}-43.3)+0.0345 \\ &(\text{脾大小}-7.51)+0.188\left[\left(\frac{\text{血小板数}}{700}\right)^2-0.563\right] \\ &+0.0887(\text{原始细胞百分数}-2.10) \end{aligned} \right]$$

对46岁以下的患者用下列公式:

$$\text{相对危险} = \text{EXP} \left[\begin{aligned} &0.0255(\text{脾大小}-8.14)+0.0324 \\ &(\text{原始细胞百分数}-2.22)+0.1025\left[\left(\frac{\text{血小板数}}{700}\right)^2-0.627\right] \\ &-0.0173(\text{红细胞压积}-34.2)-0.2682(\text{性别}-1.40) \end{aligned} \right]$$

注:男性为1,女性为2,红细胞压积以%计算。

图1 相对危险度的计算公式

表1 CML疗效判断标准

疗效水平	定义
完全血液学缓解(CHR)	血细胞计数正常,白细胞分类计数正常,无髓外白血病表现
微小细胞遗传学缓解	Ph阳性细胞66%~95%
轻度细胞遗传学缓解	Ph阳性细胞36%~65%
部分细胞遗传学缓解	Ph阳性细胞1%~35%
完全细胞遗传学缓解(CCR)	Ph阳性细胞0%
显著细胞遗传学缓解(MCR)	Ph阳性细胞0%~35%
显著分子生物学缓解(MMR)	BCR-ABL mRNA水平减低 3个对数级
完全分子生物学缓解(CMR)	RT-PCR检测BCR-ABL为阴性

分类、细胞遗传学和定量RT-PCR监测(见表2),如出现以下情况则考虑将剂量从400 mg/d加至600 mg/d,或从600 mg/d加至800 mg/d:(1)疾病进展;(2)3个月后仍未获得完全血液学缓解;(3)6个月仍未获得主要细胞遗传学缓解;(4)12个月仍未获得完全细胞遗传学缓解;(5)先前以获得的血液学或细胞遗传学缓解丧失。影响格列卫疗效的主要预后因素有:治疗前患者Sokal积分和细胞遗传学疗效。Hasford等的研究发现:低危组且格列卫治疗21个时获MCR的患者10年生存的可能性为74%(CI 63%~85%);低危组且格列卫治疗21个时未获MCR的患者10年生存的可能性为20%(CI 10%~31%);中危组且格列卫治疗21个时获MCR的患者10年生存的可能性为60%(CI 45%~75%);中危组且格列卫治疗21个时未获MCR的患者10年生存的可能性为12%(CI 5%~19%);高危组且格列卫治疗21个时获MCR的患者10年生存的可能性为0(CI 0%~0%);高危组且格列卫治疗21个时未获MCR的患者10年生存的可能性为11%(CI 1%~20%)。

格列卫治疗慢性期CML的持续时间仍是一个目前尚未回答的问题,这方面的资料很有限,现仅有6个个案报道,这些格列卫治疗后获CCR(且至少在停药前有1次PCR阴性)的患者在停药后又出现了Ph+细胞,其中3例再次用药后均有效。这些患者的经验提示应用格列卫治疗获得CCR后,应该继续治疗并且采用正确的方法监测BCR-ABL,以防复发。格列卫治疗另一个问题是耐药(见表3)。原发性血液学耐药发生率约为5%,慢性期CML患者更常见的是细胞遗传学耐药,其发生率

约为15%。格列卫耐药的机制主要有BCR-ABL依赖性耐药(即所谓“继发性耐药”,主要是BCR-ABL激酶区突变,约占耐药患者的50%~90%,其次是BCR-ABL过表达,约占耐药患者的10%)和BCR-ABL非依赖性耐药(即所谓“原发性耐药”,慢性期患者发生率约为5%,急变期患者为30%~50%)。克服格列卫耐药的主要策略有:加大格列卫用药剂量(800 mg/d)、使用新的ABL抑制剂(如BMS-354 825,AMN107)、使用下调BCR-ABL蛋白的药物(如Geldanamycin,17-AAG)以及联合使用其他信号转导抑制剂(如法尼基抑制剂)等。格列卫治疗的主要副作用有骨髓抑制、恶心、肌肉痉挛、骨骼疼痛、关节痛、皮疹、腹泻、水肿、体液滞留和肝功能受损等(见表4)。

3 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是可望治愈CML的手段。影响疗效的因素有患者年龄、疾病阶段和诊断至移植的时间,移植前治疗、预处理方案等。无关供体Allo-HSCT患者年龄大于50岁则生存期短,而HLA匹配的同胞供体Allo-HSCT年龄影响相对较小。诊断至移植的时间在1~2年的疗效好于超过2年。CP移植的存活率比在AP或BP好,且复发率低。CP、AP、BP进行HLA匹配的同胞供体Allo-HSCT移植后5年存活率分别为75%、40%和10%。BMT前接受过白消胺治疗的患者疗效较轻基腺差。IFN- γ 治疗对BMT治疗疗效影响尚有争议。移植前使用格列卫对移植死亡率和复发危险的影响尚不明确。预处理方案Cy+TBI和BUS+Cy二者疗效相似,CP期接受HLA匹配的同胞供体Allo-HSCT患者5年生存率在70%以上。Allo-BMT的主要移植相关死亡原因是GVHD。去T细胞Allo-BMT虽然可以降低GVHD发生率,但复发率则明显增高,提示移植抗白血病(GVL)效应是Allo-BMT治疗CML显示疗效的重要因素。尽管Allo-BMT治疗CML取得了满意的效果,但仅有20%~25%的患者有HLA匹配的同胞供体。近年

表2 格列卫治疗期间疾病监测推荐意见

	全血细胞计数和 白细胞分类	细胞遗传学 (骨髓)	定量RT-PCR (外周血)
诊断	每周一次至血细胞计数稳定	治疗前	治疗前
完全血液学缓解	每2~4周	每3~6个月	每3个月
完全细胞遗传学缓解	每4~6周	每12~18个月	每3个月
显著分子生物学缓解	每6周	每12~18个月	每3个月
完全分子生物学缓解	每6周	每12~18个月	每3个月

来,随着用分子生物学手段进行HLA高分辨配型,以及新型免疫抑制剂的临床应用,无关供体(包括脐带血干细胞)Allo-HSCT治疗CML的疗效得到了显著的改观,年龄50岁以下在确诊后1年内接受移植的慢性期患者,5年生存率已超过70%,与HLA匹配的同胞供体移植的疗效已无差别。

为了更好地指导临床选择合适的患者进行异基因HSCT,欧洲外周血和骨髓移植组根据3142例患者的资料,提出了预后判定积分系统(见表5)。

根据该积分系统,积分为0、1、2、3、4、5和6的患者其5年无病生存率分别为72%、70%、62%、48%、40%、18%和22%,移植相关死亡率为20%、23%、31%、46%、51%、71%和73%。

4 其他治疗

4.1 干扰素

在格列卫面世之前干扰素是慢性期CML的首选治疗药物,但在2006年版NCCN CML治疗指南

表3 格列卫耐药临床定义

原发耐药	获得性耐药
起始治疗剂量 300 mg/d,3个月内无血液学疗效	血液学疗效消失,完全细胞遗传学缓解消失
治疗剂量 400 mg/d,治疗3个月后 没有获得轻度细胞遗传学缓解	间隔3个月以上检查PH阳性骨髓细胞数增高 30%
治疗剂量 400 mg/d,治疗3个月后 没有获得显著细胞遗传学缓解	PH阳性克隆出现新的细胞遗传学异常
治疗剂量 400 mg/d,治疗12个月后 没有获得完全细胞遗传学缓解	系列监测BCR-ABL与内对照基因比率较前增高 1个对数级

表4 格列卫不良反应的处理

血液学不良反应
3~4级中性粒细胞减少(中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$) 加生长因子,使中性粒细胞计数维持在 $1.0 \times 10^9/L$ 以上,或继续用药至2级或更好,如果2周内达2级则维持原来剂量,如果3~4级持续时间超过2周则剂量减少25%~33%(不少于300 mg)
3~4级血小板减少(血小板计数 $<50 \times 10^9/L$) 继续用药至2级或更好,如果2周内达2级则维持原来剂量,如果3~4级持续时间超过2周则剂量减少25%~33%(不少于300 mg)
3~4级贫血 加用促红细胞生成素(EPO) 加速期,患者可能出现疾病相关的血细胞减少,无需停药
特殊应急措施
腹泻:支持治疗
水肿:利尿,支持治疗
液体潴留:利尿,支持治疗,药物剂量减少,间断用药或停药
胃肠道不适:进食时吃药并喝一大杯水
肌肉痉挛:补钙
皮疹:局部或全身用糖皮质激素,药物剂量减少,间断用药或停药
非血液学不良反应
3级:按上述特殊应急措施处理,如对症治疗无效则按4级处理
4级:继续用药至1级或更好,然后再考虑剂量减少25%~33%(不少于300 mg)

学习提纲

1. 掌握慢性粒细胞白血病的诊断与疗效标准。
2. 熟悉慢性粒细胞白血病的定义。
3. 了解慢性粒细胞白血病的治疗现状。

中已调整为二线用药。IFN治疗CML取得了一些共识：(1)持续用药比间歇用药好，大剂量比小剂量疗效好，IFN的起始剂量应为 $3 \sim 5 \text{ MU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，2~3周后剂量增至 $9 \sim 12 \text{ MU/d}$ ，或达到获显著血液学疗效（即WBC计数 $2 \sim 4 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板计数接近 $50 \times 10^9/\text{L}$ ）的最大耐受量及患者出现毒性症状需要减少剂量，可望获细胞遗传学缓解的最短时间为6个月，一般用至病情进展或出现不可耐受的药物毒性；(2)几个大系列IFN治疗CML随机对照临床试验和“荟萃分析”的结果研究结果均证实与马利兰和羟基脲等传统治疗CML的化疗药物相比，INF可明显延长慢性期CML患者生存期；(3)IFN联合其它化疗药物，如小剂量阿糖胞苷（ $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ），疗效优于单用IFN。

4.2 马利兰

马利兰是第一个广泛应用于CML治疗的化疗药物，其疗效于1968年经随机比较得以肯定。常用剂量为 $4 \sim 6 \text{ mg/d}$ ，口服。由于该药有明显的后效应，因此当白细胞计数下降至 $30 \times 10^9/\text{L}$ 左右应减量或停药。大部分患者需维持治疗，维持剂量可降

至 2 mg ，口服，2次/周，约95%的慢性期患者有效，白细胞计数下降、脾缩小、红细胞压积升高、一般状况恢复正常。马利兰治疗常不能使Ph染色体消失，马利兰治疗的目的是控制慢性期，减少死亡率。

4.3 羟基脲

1993年通过随机对照系列比较证实羟基脲（HU）优于马利兰（BUS），其中位生存期HU组明显好于BUS组（分别为58个月和45个月），5年生存率分别为44%和32%。依白细胞计数，起始剂量为 $1 \sim 4 \text{ g/d}$ ，口服；当白细胞下降至 $20 \times 10^9/\text{L}$ 时改为 $1 \sim 2 \text{ g/d}$ ，维持量为 $0.5 \sim 2.0 \text{ g/d}$ ；当白细胞计数下降至 $5 \times 10^9/\text{L}$ 时应暂停。

4.4 靛玉红及其衍生物甲异靛

靛玉红和甲异靛是中国医学科学院血液学研究所经过20多年研究首创用于治疗CML的新药。单用靛玉红 $100 \sim 300 \text{ mg/d}$ ，分3~4次口服，总有效率为95.8%。单用甲异靛 $75 \sim 150 \text{ mg/d}$ ，分3次口服，总缓解率为80.6%。与BUS和HU相比，其缩脾效果明显好于前者。最近，我们的研究证实甲异靛长期疗效与HU相似，甲异靛联合HU可明显延长患者慢性期，降低患者5年急变率。部分患者可有Ph染色体阳性率减低。

4.5 急变期的治疗

急性髓系细胞病变患者采用AML治疗方案（如以大剂量AraC为基础的方案FLAG-Ida等）的CR率20%~30%，且完全缓解期仅几周或几个月。约25%~35%的急变患者为急淋变或双表型白血病变，尽管采用Hyper-CVAD方案约60%的患者可获CR，但其总生存率亦仅为4~6个月。格列卫（ 800 mg/d ）可使50%~70%的患者获完全血液学缓解，但其中位生存期亦只有7~10个月。造血干细胞移植3年DFS可达15%~20%。

4.6 治疗策略选择

NCCN2006年版CML治疗指南为：确诊慢性期CML患者，进行HLA配型，如果能找到HLA相合的供体则选择HSCT。如没有HLA相合供体或者考

表5 异基因造血干细胞移植预后判断积分系统

参数	积分
A. 供体类型	
HLA匹配的同胞供体	0
无关/HLA不匹配的同胞供体	1
B. 疾病分期	
慢性期	0
加速期	1
急变期	2
C. 年龄	
<20岁	0
20-40岁	1
>40岁	2
D. 供体/受体性别	
其他	0
女性供体/男性受体	1
E. 诊断至移植时间	
12个月	0
>12个月	1

虑延迟移植,则选择格列卫400 mg/d。格列卫使用3个月后进行评估:如达血液学缓解,则继续使用格列卫;如未达血液学缓解,若患者能耐受,则将格列卫剂量加大至600~800 mg/d或改用干扰素±Ara-C。格列卫使用6个月后进行包括细胞遗传学在内的评估:如有细胞遗传学疗效,则维持原剂量,若患者能耐受可将格列卫剂量加大至600~800 mg/d;如无细胞遗传学疗效,则可进入临床试验或将格列卫剂量加大至600~800 mg/d(如能耐受)或改用干扰素±Ara-C或进行H SCT。格列卫使用12个月后进行包括细胞遗传学在内的评估:获完全细胞遗传学缓解,则继续使用格列卫;获部分细胞遗传学缓解,则将格列卫剂量加大至600~800 mg/d(如能耐受)或继续使用相同剂量或进行

H SCT或进入临床试验;轻度或无细胞遗传学疗效,则进入临床试验或进行H SCT或继续使用格列卫维持血液学缓解。

[收稿日期:2006-03-25]

[本文编辑:柳海霞]

试 题

1. CML慢性期患者如有以下一项或一项以上即可诊断急变期()
 - A. 外周血或骨髓中原始细胞 20%
 - B. 髓外原始细胞增殖
 - C. 骨髓活组织切片中原始细胞成片或聚集成簇
 - D. 有贫血症状
2. CML急变期的如何治疗?