

格列卫在 1 例慢性粒细胞白血病慢性期患者中的循证应用

代 阳 吴红梅* 李 峻

四川大学华西医院老年病科 (成都 610041)

【摘要】 目的 探讨格列卫在 1 例慢性粒细胞性白血病慢性期的患者的最佳应用方案。方法 计算机检索 ACP Journal Club (1991~2005 年 4 月)、Cochrane 图书馆 (2005 年第 2 期) 和 MEDLINE (1990~2005 年 4 月), 收集格列卫治疗慢性粒细胞白血病慢性期的系统评价、临床随机对照试验、卫生经济学评价等, 并对所获证据质量进行评价。结果 高质量的临床证据表明: 在血液学和细胞遗传学缓解率以及生存质量方面, 格列卫均优于传统疗法, 且副作用相对较少。结合我们的临床经验, 并考虑患者及其家属的意愿, 最后为患者制定治疗方案为格列卫 400 mg qd 随访 3 个月血液指标学完全缓解, Ph 染色体 1/30(+), 达到主要细胞遗传学缓解, 且无明显不良反应发生。结论 格列卫是治疗慢性粒细胞性白血病慢性期的有效药物, 可作为临床一线用药。但其长期疗效和不良反应以及经济学评价仍有待进一步研究。

【关键词】 慢性粒细胞性白血病; 慢性期; 格列卫; 治疗

【中图分类号】 R733.720.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-2531(2005)11-0879-04

Evidence Based Treatment of a Patient with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia by Imatinib DAI Yang, WU Hongmei*, LI Jun. Department of Geriatrics West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Objective We intended to get good understanding of the current role of imatinib (or glivec) in the treatment of a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia. Methods We attempted to find the current best evidence of imatinib for treating chronic myeloid leukemia in chronic phase by searching ACP Journal Club (1991 - Jun 2005), The Cochrane Library (Issue 2, 2005) and MEDLINE (1990 - Jun 2005) and further critically appraised the available evidence. Results Imatinib appeared to be more effective than current standard drug treatments in terms of hematologic and cytogenetic response with better quality of life and fewer side effects. However, there was uncertainty concerning long term outcomes. Given the current evidence together with our clinical experience and considering the patient and his family members' values and preference, imatinib (400 mg qd) was administered to him. No obvious adverse effects occurred with 3 months follow-up. Conclusions Imatinib is effective and well tolerated in the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. Further researches on long term follow-up data from imatinib trials are definitely needed.

【Key words】 Chronic myeloid leukemia; Chronic phase; Imatinib; Treatment

慢性粒细胞性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 是一种比较常见的血液系统恶性肿瘤。根据病程进展可分为慢性期、加速期和急变期。95% 的 CML 患者血细胞出现费城染色体 (Ph 染色体), t(9;22)(q34;q11), 即 9 号染色体长臂上 C-abl 原癌基因易位至 22 号染色体的断裂点集中区 (bcrl) 形成 bcr/abl 融合基因, 其编码的蛋白为 P210 后者具有增强酪氨酸蛋白激酶的活性, 导致成熟或不成熟的白细胞不受控制的生长, 从而导致 CML 的发生。传统的治

疗方法包括羟基脲, α 干扰素以及异基因骨髓移植等^[1-3]。其中, 骨髓移植是目前唯一可能治愈 CML 的方法, 但受供源的限制, 仅能用于小部分患者。格列卫 (Glivec, imatinib) 是 bcr/abl 酪氨酸蛋白激酶的特异性抑制剂, 其价钱昂贵, 目前多用于干扰素治疗失败, 以及进入加速期或急变期的患者。在此, 我们结合临床具体病例, 以问题为基础, 运用循证医学的基本原理和方法对格列卫在 CML 慢性期的应用现状进行了探讨。

收稿日期: 2005-07-11 修回日期: 2005-09-06

作者简介: 代阳, 女 (1977 年-), 硕士, 以血液病学和循证医学为主要研究方向。

* 通讯作者 (Correspondence author)

1 病例

患者, 男, 60 岁, 因“乏力, 消瘦, 左上腹饱胀”²⁺

月”来我院就诊。患者于 2⁺月前无明显诱因出现乏力,消瘦,体重下降 5 kg,夜间盗汗,食欲下降,感左上腹饱胀。无发热,皮肤粘膜无出血点,无骨痛,无厌油。体格检查:生命体征正常,慢性病容,轻度贫血貌,浅表淋巴结不大。心肺查体无阳性发现。腹丰满,肝脏未扪及,脾脏平脐,质硬,无触痛,余无特殊。血常规: Hb 102 g/L, WBC: 185 × 10⁹ /L, PLT: 420 × 10⁹ /L。生化检查:肝肾功能正常。骨髓涂片:呈 CML骨髓像。Ph染色体: 27/30(+) 未见其他异常染色体。BCR-ABI融合基因(+). 根据 2000 年世界卫生组织关于慢性粒细胞白血病的诊断标准,该患者首诊为慢性粒细胞性白血病(慢性期)。我们给予患者的治疗方案为:羟基脲 1.0 g tid 别嘌醇 1.0 g qd

2 提出临床问题

患者在网上查到格列卫治疗慢性粒细胞白血病的疗效比其他治疗方法好,遂向主管医师咨询能否使用。由于格列卫价格昂贵,在我国尚未普遍应用,目前多用于其他治疗失败或进入加速期的慢性粒细胞白血病患者,大多数临床医师对该药使用经验甚少。因此,主管医师面对的临床问题是:“格列卫对 CML慢性期的效果、安全性及性价比如何?”

3 将临床问题转换成可以回答的形式

为便于快捷、有效检索到与临床问题密切相关的证据,首先应按 PICO原则^[3]将最初的临床问题转换成可以回答的形式,即由 4 个基本要素组成。

患者 (Patients or population P): 慢性粒细胞白血病慢性期的患者 (Patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase)

干预措施 (intervention I): 格列卫 (imatinib or glivec or st571)

对照措施 (comparison C): 传统治疗法 (traditional therapies or standard drug treatments), 包括羟基脲, α 干扰素, α 干扰素 + 阿糖胞苷以及异基因骨髓移植等 (hydroxyurea, interferon-α, interferons α plus AraC and bone marrow transplantation).

结局指标 (outcome O): 血液学和细胞遗传学缓解率、生存质量、生存率、副作用和成本效果分析 (hematologic and cytogenetic response, quality of life, survival rate, side effects and cost effectiveness analysis)

经 PICO原则转换后的临床问题如下:

对慢性粒细胞白血病慢性期患者 (In patients

with chronic myeloid leukemia in chronic phase), ① 格列卫是否优于其他传统治疗方法 (Is imatinib more effective than current standard drug treatments)? ② 与其他传统治疗方法相比,格列卫是否不良反应更少 (Does imatinib have less side effects compared to current standard drug treatments)? ③ 与其他传统治疗方法相比,格列卫是否具有更好的成本效果 (Does imatinib have greater probability of being cost effective than current standard drug treatments)?

4 检索证据及结果

4.1 检索策略及数据库

我们的临床问题涉及治疗、不良反应以及药物卫生经济学三方面。按照循证临床实践检索证据的原则^[3]: 首先检索与临床问题密切相关的二次文献数据库,如不能查到合适的相关证据,再对原始文献数据库进行检索。根据我国目前数据库的可获得性及相关性,我们首先检索了 ACP Journal Club(1991 ~2005年 6月)和 Cochrane图书馆(2005年第 2期),然后检索了 MEDLINE(1990 ~2005年 6月)。检索词包括 “imatinib, glivec, st571, Chronic myeloid leukemia, chronic phase”。

4.2 检索结果

根据治疗性和不良反应研究证据的分级^[3],首选多个随机对照试验(RCT)的系统评价和单个大样本的 RCT作为证据,如无 RCT的系统评价和 RCT则选择队列研究的系统评价和单个队列研究等,以获取当前能得到的最佳临床证据。根据以上原则及问题相关性,我们对检索到的文献通过逐篇阅读题目和摘要,并排除重复文献,从中筛选出了与临床问题密切相关的 2篇包含成本-效果分析的系统评价^[1,2], 1份临床指南^[4]和 2篇^[5,6]临床对照试验。

5 评价证据

5.1 证据的真实性

2篇系统评价^[1,2]和 1份临床指南^[4]均来源于 Cochrane图书馆的卫生经济技术评估数据库 (health technology assessment HTA), 这些证据已经过严格评价和筛选, 偏倚小, 混杂因素少, 论证强度高, 证据推荐级别为 A级, 故在此不再对其内在真实性进行评价, 可直接评价其结果的重要性及临床实用性。

本文纳入的另两篇临床对照试验^[5,6], 均采用历史对照, 偏倚较多, 论证强度较低, 证据推荐级别为 C级。

5.2 证据的重要性

检索到的 5 篇文献涉及的治疗方案包括格列卫、羟基脲、 $\text{IFN-}\alpha$ 、骨髓移植 (bone marrow transplantation BMT) 和 $\text{IFN-}\alpha$ + 阿糖胞苷 (AraC)。结局指标包括血液学缓解率 (hematologic response HR)、细胞遗传学缓解率 (cytogenetic response CR)、生存率、生存质量 (quality of life QOL)、不良反应和成本-效果分析。

5.2.1 格列卫对 CML 慢性期的治疗效果

2002 年英国国家卫生技术评估协调中心 (The National Coordinating Center for Health Technology Assessment NCCHTA) 发表的一篇有关格列卫治疗 CML 的疗效和成本-效果分析的系统评价^[1]提示: 对 CML 慢性期患者, 格列卫与其他传统治疗方法比较, 1 年生存率相似, 但 HR 和 CR 更高。但作者同时指出由于纳入文献较少且样本量小, 尚无充分证据认为格列卫可用于治疗 CML 慢性期患者, 但推荐其作为 CML 进展期和急变期的候选治疗方案。该机构于 2004 年又发表了另一篇有关格列卫用于 CML 慢性期一线治疗方案的系统评价^[2], 共纳入了 1 个 RCT (International Randomised Imatinib Study R IS)^[7], 包括 1 106 例平均年龄为 51 岁 (19 ~ 70 岁) 的 CML 初诊患者, 随机分配到格列卫治疗组 ($n=553$) 和 $\text{IFN-}\alpha$ + AraC 治疗组 ($n=553$)。大多数随访时间为 12 个月 (中位随访时间为 14 个月, 最长为 19.5 个月)。意向性分析 (intention to treat ITT) 结果表明: 随访 12 个月时, 格列卫组与 $\text{IFN-}\alpha$ + AraC 组相比, 疗效增加, HR 分别为 94.6% 和 76.5% ($P < 0.001$); 完全 CR 分别为 67.8% 与 19.9% ($P < 0.001$); 主要 CR 82.6% 与 39.8% ($P < 0.001$); 格列卫组的 QOL 明显优于对照组, 但总体生存率 (1 年内) 两组差异无统计学意义, 考虑可能与随访时间较短有关。

2003 年, 英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE) 发表的 1 份临床指南^[4]推荐将格列卫作为 Ph 染色体阳性的慢性粒细胞性白血病慢性期患者的一线用药。

上述研究仅发现用于治疗慢性粒细胞性白血病慢性期患者, 格列卫与其他传统疗法相比较, 短期 (1 年内) 生存率并无明显差异。Kantarjian 等^[5] 2003 年发表的一篇临床对照试验结果提示, 在新诊断的 Ph 染色体阳性的慢性粒细胞性白血病慢性期患者中, 格列卫组 ($n=187$) 与 $\text{IFN-}\alpha$ 组 ($n=650$) 比较 (历史对照) 两组长期 (30 个月) 估计生存率分别为 98% 和 88% ($P=0.01$) 对所有研究对象 ($n=837$) 进行多因

素分析表明格列卫治疗与 CML 慢性期患者生存率密切相关, 且是其独立预后因素。

Marti 等^[6] 2003 年发表的一篇临床对照试验结果显示, 在 $\text{IFN-}\alpha$ 治疗失败的慢性期患者中, 给予格列卫治疗与传统治疗相比, 前者具有总的生存优势 [$RR 0.54$ 95% $CI(0.34, 0.93)$]。

5.2.2 格列卫的不良反应

RIS 试验^[7] 发现, 由于不能耐受药物的不良反应而交换至另一试验组者在格列卫组与 $\text{IFN-}\alpha$ + AraC 组的比例分别为 0.7% 与 22.8% ($P < 0.001$); 由于药物不良反应退出试验者在格列卫组与 $\text{IFN-}\alpha$ + AraC 组的比例分别为 2% 与 5.6%, 即服用格列卫的患者有更好的耐受性。该研究还发现, 服用格列卫后出现的不良反应有水肿、恶心/呕吐、僵直、中性粒细胞减少和头疼, 但多见于女性患者。2002 年英国 NCCHTA 发表的系统评价^[1] 发现, 服用格列卫的患者具有良好的耐受性, 但几乎所有患者均出现了血液学和非血液学的不良反应, 如贫血、血小板减少、白细胞减少/粒细胞减少、恶心/呕吐、腹泻、肌痛/流感样症状、水肿、皮肤改变及疲乏/嗜睡等。

5.2.3 格列卫的卫生经济学评价

2002 年和 2004 年英国 NCCHTA 发表的 2 篇系统评价^[1, 2] 均指出, 目前尚无研究比较格列卫与 α 干扰素及其他传统疗法在治疗 CML 慢性期的成本-效果。但是独立 Markov 模型表明, 格列卫与 α 干扰素相比, 增值成本-效果比 (Incremental cost effectiveness ratio ICER) 为 26 180 GBP/质量调整生命年 (quality adjusted life year QALY) (范围为 13 555 ~ 51 870 GBP), 该数据与生产格列卫的 Novartis 公司提交给英国 NICE 的模型相似 (18 000 ~ 26 000 GBP)。与羟基脲比较, 格列卫成本较高 (ICER 为 86 934 GBP)。概率分析显示如果决策者愿意花 27 000 GBP/QALY 那么格列卫比 α 干扰素具有更好的成本-效果。但是格列卫、 α 干扰素和羟基脲三者相比, 羟基脲在 86 000 GBP 以内, 具有最好的成本-效果。但该模型没有提供有关格列卫具体疗程的数据。

6 应用证据

该患者为 60 岁的男性, 首次确诊为 Ph 染色体阳性的慢性粒细胞性白血病慢性期, 故与上述证据纳入对象相似^[2, 7], 根据目前证据^[2, 4, 7], 该患者可以使用格列卫 (证据推荐级别 A 级)。但有关其远期生存率是否优于其他传统治疗, 目前所获证据级别较低 (证据推荐级别 C 级), 尚无肯定结论。 (下转第 884 页)

较低,一旦出现更高级别的证据时,则应及时采纳新证据。

随着口腔医疗保健水平的提高,人们对口腔医疗服务的要求也逐步增加。临床口腔医生要始终保持较高的医疗水平,就要不断强化循证意识,及时更新自己积累的“证据库”。循证正畸学国内外均起步较晚,目前尚无明显差距。因此,国内同行们要抓住机遇,积极参与循证正畸实践中,为正畸领域的证据制作和推广使用作出更大贡献。

参 考 文 献

1 Benson PE, Parkin N, Miller DT, Dyer FE, Vine S, Shah A, Flit

orides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. Issue 3. Art. N^o. CD003809. Publ. DOI: 10.1002/14651858.CD003809. Publ.
2 Stellzig-Eisenhauer A, Komposch G, Schuster G. Skeletal Class III malocclusion: orthodontic surgery or orthodontic therapy? [J]. European Journal of Orthodontics 2001; 23(4): 46

(本文编辑:杜亮)
(英文审校:PhilWiffen)

(上接第 881 页)

服用该药后随访 1 年观察到的副反应较少,耐受性较传统治疗好,其副作用主要见于女性^[3,5],该患者为男性,可能副反应更少,但不排除个体差异。与患者目前服用的羟基脲相比,格列卫花费相对较昂贵。我国目前格列卫的价格为 200 元/100 mg 羟基脲约 1 元/500 mg α 干扰素 350 元/300 万单位。故使用格列卫、羟基脲和 α 干扰素每月分别花费约 2 万、180 元和 4 000 元人民币。

主管医生将目前所获得的有关格列卫的治疗效果,不良反应以及卫生经济学的结果告知患者及家属,与他们共同讨论使用格列卫的利弊以及性价比,由患者和家属做出选择。该患者有一定的经济能力,最后选择服用格列卫。于是我们调整了治疗方案:停羟基脲 1.0 g tid 给予格列卫 400 mg qd 预计疗程 3 个月,3 个月后根据血液学和细胞遗传学等相关指标决定是否继续用格列卫。

7 后效评价

使用格列卫期间,我们密切观察有无过敏、水钠潴留和胃肠道不适等不良反应,每月一次定期随访,复查血常规及肝肾功能、骨髓像和 Ph 染色体。患者目前已使用格列卫 400 mg qd 3 个月,未出现上诉不良反应,血液学指标完全缓解,Ph 染色体 1/30 (+),达到主要细胞遗传学缓解。主管医生再次与患者和家属讨论格列卫的利与弊以及性价比,患者选择继续服用格列卫,定期随访。

格列卫与其他传统疗法相比,虽然相对安全疗效好,但其价格昂贵长期疗效不明,今后在我国进行有关格列卫与其他传统药物疗法(如羟基脲,α 干扰

素等)比较的成本-效果研究和长期随访很有必要。

参 考 文 献

1 Garside R, Round A, Dalziel K, Stein K, Royle P. The effectiveness and cost effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review [J]. Health Technology Assessment 2002; 6 (33): 162.
2 Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost effectiveness of imatinib for first line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis [J]. Health Technology Assessment 2004; 8(28): 134.
3 Guyatt GH, Rennie D, Editors. The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice [M]. Chicago: AMA Press 2002.
4 National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia [M]. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2003. P 26.
5 Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Wierda W, Keating M, Tallant M. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with new ly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data [J]. Cancer 2003; 98(12): 2636-2642.
6 Marin D, Marktel S, Sztybel R, Klein P, Bua M, Font N, Olivari E, Shepherd P, Kanfer E, Goldman M, Aherley JF. Survival of patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa [J]. Lancet 2003; 362(9384): 617-619.
7 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann J, Baccarani M, Cervantes F, Comejanes JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rouselet P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonson B, Sawohl A, Goldman M, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. RIs Investigator. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for New ly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med 2003; 348(11): 994-1004.

(本文编辑:刘雪梅)
(英文审校:Philwiffen)