

论著与经验

文章编号: 1005-2194(2004)11-0886-02

格列卫治疗 Ph 染色体阳性慢性粒细胞白血病疗效分析

孟凡义 刘晓力 徐兵 宋兰林 郑维扬 张钰 黄芬

【摘要】目的 研究格列卫(STI 571)治疗慢性粒细胞白血病的疗效,探讨 STI 571 联合小剂量高三尖杉酯碱(HHT)和阿糖胞苷(Ara-C)治疗时的疗效及其副作用的耐受性。**方法** 选自 2001-022003-08 第一军医大学南方医院住院 37 例成年人患者的骨髓细胞 Ph 染色体阳性或 FISH 双标双融合 bcr/abl 基因异位探针(FISH-bcr/abl)阳性率均 > 90%。其中慢性粒细胞白血病慢性期(CML-CP)14 例,加速期(CML-AP)5 例,急变期(CML-BP)18 例,全部接受 STI 57 每天 0.3~0.6 g,早晨空腹顿服,4 例 CML-AP 和全部 CML-BP 患者联合 HHT 每天 12mg 和 Ara-C 每天 3050mg 静脉滴注(VD),714 d 为 1 疗程,疗程中位数 1.5 个,STI 571 治疗时间的中位数 2.5 个月,治疗满 3 个月者全部复查染色体和 FISH-bcr/abl。**结果** CML-CP 和 AP 患者的 HCR 100%,主要细胞遗传学反应率 84.3%;18 例 CML-BP 患者的 HCR 38.8%,HPR 27.7%,总有效率 66.5%,主要细胞遗传学反应率 10.5%,骨髓抑制 90%。CML-CP、AP 患者的 HCR 和细胞遗传学主要反应率明显高于 CML-BP 患者, $P < 0.01$ 。**结论** STI 571 治疗 CML 显示较高的 HCR 和细胞遗传学反应率,CML-CP 早期效果最好,CML-BP 患者疗效最差,与 HA 联合的毒性可以耐受。

【关键词】 慢性粒细胞白血病 格列卫(STI 571) 阿糖胞苷 高三尖杉酯碱

中图分类号:R5 文献标识码:A

目前国外仅用格列卫单药治疗慢性粒细胞性白血病(CML),而与化疗药物联合治疗的报告极少。本文报告应用格列卫(STI 571)治疗 CML 慢性期(CML-CP)和联合小剂量 HA 治疗 CML 急变(CML-BP)患者的效果及其可耐受性。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料 2001-022003-08 在我院住院的 37 例 Ph⁺白血病全部符合诊断标准,Ph 染色体或 I-FISH(间期荧光原位杂交)双标双融合 bcr/abl 基因异位探针检测阳性率均 ≥ 90%。男性 27 例,女性 10 例,中位数年龄 38(13~63)岁。37 例中 CML-CP 14 例(其中诊断后 < 1 年 9 例、36 年 5 例)、慢性粒细胞白血病加速期(CML-AP)5 例、CML-BP 18 例(M_{2a} 8 例, M₅ 4 例,淋粒双系列型 4 例, M₆ 1 例, L₂ 1 例), CML-BP 患者中复杂染色体核型 14 例,单一 t(9;22) 4 例,流式细胞术免疫分型髓细胞型 13 例,淋粒双系列型 4 例,普通型 ALL 1 例。用 STI 571 治疗前中位数病程 2.5(1 个月至 6 年)年,19 例 CML-CP 和 AP 患者中有 12 例曾用 IFN-α 治疗半年检查细胞遗传学无反应。18 例 CML-BP 患者曾用 HA、DA、HOAP、MAE 和 IA(H 三尖杉酯碱、A 阿糖胞苷、D 柔红霉素、O 长春新碱、M 米托蒽醌、E 足叶乙甙、I 去甲氧柔红霉素、P 泼尼松)联合化疗 13 疗程未获血液学完全缓解(HCR)。

1.2 治疗方法 全部患者接受 STI 571 每天 0.3~0.6g,早

晨空腹顿服,消化道反应明显者分为 2 次服用;4 例 CML-AP 和 18 例 CML-BP 患者加用小剂量 HA(H 每天 12mg,静脉滴注(VD) 714 d, Ara-C 每天 3050 mg, VD 或皮下注射 714 d),1 例 CML-急淋变患者在 HA 的基础上加用长春新碱 每周 2mg × 2,泼尼松每天 6080 mg × 28 d 为 1 疗程。联合化疗的中位疗程 1.5(1~3)个,STI 571 持续治疗的中位数时间 2.5 个月。发生骨髓抑制合并感染时,应用常规量 G-CSF 和抗生素治疗,同时 STI 571 减量至每天 0.1g 或停用,而后随 WBC 回升逐渐加量。

1.3 检测指标 定期复查血常规、肝、肾功能、骨髓细胞学分类,疗程满 3 个月时复查细胞遗传学(观察细胞分裂像数目每次 1540 个,平均 25 个)和 I-FISH 双标双融合 bcr/abl 基因异位探针(购买 Vysis 公司)观察间期细胞每次 500 个,记录不良反应。疗程满 1 个月以上者列入疗效统计,按国际通用标准评价血液学和遗传学疗效。

2 结果

2.1 血液学和遗传学反应 37 例 CML 的治疗结果见表 1。19 例 CML-CP 和 AP 的患者全部获得血液学完全缓解(HCR),细胞遗传学完全缓解(CCR)达到 58%(其中诊断 1 年内应用 STI 571 治疗的患者 CCR 89%),细胞遗传学部分缓解(CPR)26.3%,主要遗传学反应率 84.3%,但细胞遗传学结果与 I-FISH-bcr/abl 不一致。18 例 CML-BP 患者的 HCR 38.8%,血液学部分缓解(HPR) 27.7%,总的血液学有效率 66.5%,主要细胞遗传学反应率 10.5%。CML-CP 和 AP 患者的 HCR 和细胞遗传学反应率均明显高于 CML-BP 患者, $P < 0.01$ 。CML-BP 患者治疗第 6 天外周血 WBC 降至正常,

基金项目:广东省社会发展攻关课题(B30202)

作者单位:南方医科大学南方医院血液科(广州,510515)

E-mail:mengfu@medmail.com.cn

原早幼细胞比治疗前平均减少 86%，脾脏明显缩小。4 例白血病性发热恢复正常。

表 1 37 例慢粒白血病的的结果(例)

诊断	n	血液学反应		细胞遗传学反应		I-FISH-bcr/abl	
		HCR	HPR	CCR	CPR	CR ¹⁾	PR ¹⁾
CML-CP 早期	9	9	0	8	1	5	4
CML-CP 晚期	5	5	0	2	2	1	2
CML-AP	5	4	0	0	2	0	0
CML-BP	18	7	5	0	3	0	3

注:1)按细胞遗传学标准评价

2.2 不良反应 恶心、呕吐 68%，局限性脸、眼睑、球结膜及下肢水肿 31.5%，个别患者发生皮疹和肌肉关节痛，均不需要特殊处理。2 例 STI 571 剂量增至每天 600 mg，第 5 天出现多浆膜腔积液，STI 571 减量至每天 300 mg 时消失，骨髓抑制在联合化疗患者中的发生率为 98%，全部并发细菌感染，应用 G-CSF 治疗无新的不良反应，3 例血小板严重减少者持续 3 个月方才恢复 $30 \times 10^9/L$ 以上。合并感染者全部被抗生素治愈。

2.3 随访 CML-CP 和 AP 患者的中位数随访时间 3.7 个月，9 例 CML-CP 早期患者持续细胞遗传学 CR，5 例 CML-CP 晚期患者中 1 例在治疗第 5 个月时死于心衰，其余持续 HCR；5 例 CML-AP 中 1 例与治疗 2 个月时进展为 CML-BP，1 例持续 HCR 3 个月伴有细胞遗传学部分缓解者自动停药后 2 个月血液学复发，3 例持续血液学缓解；18 例 CML-BP 患者持续 HCR 5 例，复发 3 例，死亡和失访 10 例。37 例患者中 3 例 CML-CP 患者在 FISH 双标双融合 bcr/abl 基因异位探针检查多次阴性的情况下进行了自体外周血干细胞移植，有 2 例 CML-BP 患者分别在 CR 和 PR 状态下进行异基因干细胞移植。18 例 CML-BP 患者随访中位数时间 3 个月，总生存率为 95%，复发率 50%，随访中位数时间 8 个月的总生存率的 40%，失访和死亡占 60%，主要死于白血病。

3 讨论

STI 571 是近年来研发的基因靶向治疗药物，2001—05 通过 FDA 批准用于临床，2002 年底美国国家肿瘤综合防治网列为治疗 CML 的一线用药。STI 571 治疗 CML 的机制主要通过阻断 bcr/abl 融合基因蛋白的磷酸化过程，阻断其细胞生物信号的传导而实现治疗作用。国际二期临床协作研究结果显示单用 STI 571 每天 400800 mg 治疗 CML 患者的 HCR； α -IFN 耐药的 CML-CP 患者为 88%，初治的 CML-CP 患者为 98%，治疗 3 个月时的主要细胞遗传学反应率分别为 60% 和 76%；CML-AP 患者的 HCR 84% (162/237)，获主要细胞遗传学反应率 71%，随访中位数时间 8.4 个月的持续 HCR 为 61%；CML-BP 患者的 HCR 为 7.0% 13.8%，骨髓原始早幼细胞 0.9% 12.0% 或返回到慢性期者为 22.0%

39.5%，总计血液学有效率 46.0% 60.3%，主要细胞遗传学反应率 5.0% 15.0% [1]，与 MD Anderson 单中心研究结果相似 [2]。在 229 例 CML-BP 的治疗过程中外周血 WBC 多在 STI 571 治疗 7 d 后降至正常，外周血白血病细胞比例也随之明显减少。获 HCR 的慢性粒细胞性急性非淋巴细胞白血病 (CML-ANLL) 变患者随访 113 d 时复发率为 80% (31/38)，慢性粒细胞性急性淋巴细胞性白血病 (CML-ALL) 变和 Ph+ ALL 患者随访 80 d 全部复发。Brian J 等报告 40 例 CML-BP 患者应用 STI 571 每天 6001 000 mg 联合 Ara-C $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 14$ 次/月治疗的结果显示并不优于单用 STI 571 [3]。我们治疗 19 例 CML-CP 和 AP 患者的血液学和细胞遗传学反应率与文献报告相似，而 18 例 CML-BP 患者应用小剂量 HA 联合 STI 571 治疗的 HCR 率高达 38.8%，骨髓抑制毒性明显，似乎高于文献报告 [4]，但 CR 后的持续时间短暂与文献报告一致。影响 STI 571 疗效的因素较多，对 CML-CP 患者每天 400 mg 疗效明显少于每天 600 mg、年龄 > 60 岁、脾 > 10 cm、病程 > 3 年、WBC > $100 \times 10^9/L$ 和骨髓原始细胞 > 15.0% 患者的细胞遗传学反应较低；CML-BP 患者伴有巨核细胞表型高表达，Ph+ 附加畸变染色体，双 Ph+ 或 17 号染色体畸变和 b2a2 融合基因型患者的生存期明显缩短；STI 571 治疗前血小板明显增高，Hb 明显下降和 Ph+ 细胞 > 65% 者复发率显著性增高，此外对 STI 571 的耐药也是复发和治疗无效的原因，但近来有报告认为加大 STI 571 剂量能够克服耐药合并骨髓纤维化者不影响预后，其纤维化随遗传学好转而消失。

STI 571 治疗的副作用在 CML 的不同病情阶段差异无显著性，主要表现恶心、呕吐、局限性水肿、肌肉痉挛、腹泻、腹痛、皮炎、头痛、四肢关节痛、体重增加，以上不良反应大都能够耐受，极少需要对症治疗。重度的粒细胞、血小板减少和贫血，在 CML-BP 和 AP 患者中发生率较高可能与自身病情有关，难以肯定是 STI 571 的单一因素。我们治疗的副作用除联合 HA 患者骨髓抑制明显外其它与上述文献报告类似，认为副作用与剂量相关，治疗应从一般剂量开始，逐渐增加到最大的耐受量。

参考文献

- 1 Druker BJ, Sanjers CL, Dantarjcm H, et al. Activity of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1038-1042
- 2 Lahaye T, Kreil S, Schoch C, et al. Prognostic impact of immunophenotype, karyotypic evolution, and type of BCR-ABL fusion transcripts in patients with myeloid blast crisis treated with Glivec. *Blood*, 2001, 98(11): 138a
- 3 O Dwyor M, Mauro M, Blasdel C, et al. Lack of cytogenetic response is an adverse prognostic factor for relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate (STI 571). *Blood*, 2001, 98(11): 138a