

[文章编号] 1002-0179 (2004) 01-0058-02

格列卫治疗慢性粒细胞白血病 加速期、急变期患者的临床观察

Clinical Investigation of Gleevec in Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia

吴侯, 徐才刚, 朱焕玲, 刘冀
WU Yu, XU Cai-gang, ZHU Huan-ling, et al.(四川大学华西医院血液科, 四川成都 610041)
(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

摘要: 目的: 探讨格列卫治疗慢性粒细胞白血病加速期、急变期患者的近期临床疗效。方法: 所选病例为慢性粒细胞白血病加速期或急变期患者, 将服用格列卫的病人设为治疗组, 传统化疗的病人设为对照组, 三月后观察疗效。结果: 治疗组的总有效率为 72.7%, 而对照组为 16.7% (两组比较有统计学意义, $P < 0.05$)。结论: 格列卫对慢性粒细胞白血病的病人有较好的疗效, 没有严重的毒副作用, 病人的耐受性好。

关键词: 慢性粒细胞白血病; 加速期; 急变期; 格列卫
[中图分类号] R733.72 **[文献标识码]** A

Abstract: Objective: To investigate the effect of Gleevec on accelerated phase and blast phase chronic myelogenous leukemia. Method: The treatment group was given Gleevec, while the control group was given traditional chemotherapy. We evaluate the therapeutic effect after 3 month. Results: The total effective rate of treatment group is 72.7% and that of control group is 16.7% ($P < 0.05$). Conclusion: Gleevec demonstrates better therapeutic effect than traditional therapy with minor severe side effect.

Key words: chronic myelogenous leukemia; accelerated or blast phase; gleevec

(Received date: 2003-09-12)

作者简介: 吴侯 (1975 年—), 女, 重庆人, 主治医师, 医学硕士。

显早期并发症 (即: 感染、aGVHD、VOD)。aGVHD 伴轻度感染组和单纯轻度感染组之间血 CRP 无统计学差异 ($P > 0.05$), aGVHD 伴重度感染组和单纯重度感染组之间血 CRP 亦无统计学差异 ($P > 0.05$, 图 2); 说明 aGVHD 对血 CRP 升高无明显影响, 与文献报道一致^[2]; aGVHD 组中血 CRP 升高是因为伴发感染。

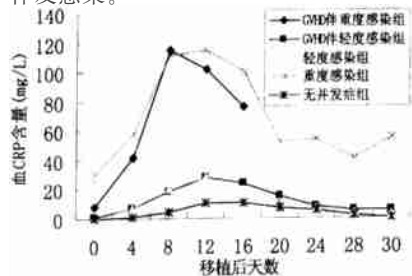


图 2. 血 CRP 水平与 aGVHD

2.5 CRP 与 VOD 的关系 15 例造血干细胞移植病人在移植后, 有 2 例发生 VOD。2 例均伴有重度感染, 其血 CRP $> 100 \text{ mg/L}$; 在发生 VOD 后血 CRP 值明显下降, 降至 $70 \sim 80 \text{ mg/L}$; 最后均死亡。血 CRP 值明显下降时, 与发生 VOD 时肝功能严重受损有关。

2.6 CRP 与预后的关系 所有病例均随访至移植后 100 天。在移植后 30 天内其血 CRP 峰值 $> 100 \text{ mg/L}$ 的 4 例均在移植后 100 天内死亡; 在移植后 30 天内血 CRP 峰值 $< 100 \text{ mg/L}$ 的 11 例中, 在移植后 100 天内死亡 1 例。说明血 CRP 升高程度可反映患者的预后。

3 讨论

在造血干细胞移植早期, 因预处理放、化疗造成的骨髓抑制及对皮肤粘膜的损伤, 使病员免疫无能、皮肤粘膜保护屏障被破坏, 病员易并发各种感染; 但感染部位及症状常不典型, 使早期准确诊断困难。实验室感染诊断的经典检查是做血、痰、分泌物等标本的分离培养和涂片镜检, 这些检测所需时间长且阳性率不高。CRP 是 Tillet 和 Francis 于 1930 年在急性肺炎病人的血中首先发现, 其由肝脏合成, 能与肺炎双球菌 C 多糖体起反应的急性时相反应蛋白。能与多种细菌、真菌、原虫以及核酸等结合, 有激活补体促进吞噬和调节免疫的作用。是急性时相反应极灵敏的指标。我们观察发现: 血 CRP 升高发生在临床感染症状出现 1~2 天之前, 在 3~5 天后升至最高值; 并随抗感染治疗有效而逐渐下降, 直至降至正常范围。Arber 等也报道^[3]: CRP 升高程度与临床感染症状相一致。因而血 CRP 的动态监测可协助临床发现早期感染并可评估感染严重程度、疗效和预后。

aGVHD 是异基因造血干细胞移植早期的常见并发症之一, 其早期表现有时不典型, 不易与感染性腹泻、药物副反应引起的皮疹等鉴别, 常使临床不能早期及时治疗。并且在治疗 aGVHD 时因使用强有力免疫抑制剂 (包括: 皮质激素), 使病员极易并发感染, 而临床又不能早期发现, 增加临床治疗难度。我们观察发现: aGVHD 对血 CRP 升高无明显影响, 发生 aGVHD 时病员血 CRP 升高主要是因为伴发感染。故提

示: 血 CRP 检测在鉴别感染性腹泻与肠道 aGVHD 时有一定帮助, 以及在治疗 aGVHD 时也可早期发现感染。

VOD 是造血干细胞移植早期的严重并发症之一, 其诊断主要依靠临床症状, 例如肝脏长大、腹水、黄疸、不明原因体重进行性增加等, 确诊有时比较困难。CRP 是肝脏合成的急性时相反应蛋白, 在造血干细胞移植早期, 出现血 CRP 进行性下降, 提示肝功能严重受损, 有发生 VOD 的可能。

综上所述, 血 CRP 检测是一项快速、有效的鉴别造血干细胞移植早期各合并症的指标。但由于本组例数较少, 还有待于累积病例数, 进一步研究血 CRP 水平与移植后早期各合并症的关系, 从而对临床早期准确鉴别诊断提供更多帮助。

4 参考文献:

- [1] Endo S, Kasai T, Inana K, et al. Evaluation of procalcitonin in levels in patients with systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness [J]. Kansenshogaku Zasshi, 1999, 73: 197-204.
- [2] Rintala E, Remes K, Salmi TT, et al. The effects of pretransplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation [J]. Infection, 1997, 25 (6): 335-8.
- [3] Arber C, Passweg JR, Fluckiger U, et al. C-reactive protein and fever in neutropenic patients [J]. Scand J Infect Dis, 2000, 32 (5): 515-20.

(收稿日期: 2003-11-03)

格列卫 (Gleevec, 甲磺酸伊马替尼) 作为第一个用于临床的酪氨酸激酶抑制剂, 选择性地抑制细胞增殖, 并且抑制 ph 染色体阳性细胞合成的 BCR—ABL 酪氨酸激酶^[1], 为慢性粒细胞白血病的治疗提供了一个安全有效的治疗药物。格列卫在中国上市时间不长, 它在中国, 尤其是在西南地区的应用处于起步阶段, 了解它的疗效和相关的副作用对于临床工作有重要意义。

1 对象和方法

1.1 临床资料 所选23例均为2000年1月至2003年6月在四川大学华西医院血液科通过外周血、骨髓和 ph 染色体检查确诊为慢性粒细胞白血病的患者, 均为 ph 染色体阳性。加速期或者急变期的诊断标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[2], 加速期患者 5 例, 急变期患者 18 例。其中 11 例为格列卫治疗组, 12 例是同期接受传统化疗的病人为对照组, 两组病人的基本情况见表 1。

1.2 方法 将11例(加速期患者 2 例, 急变期患者 9 例)持续服用格列卫 400~600mg/日的病人设为治疗组, 12 例(加速期患者 3 例, 急变期患者 9 例)采用传统的联合化疗的病人设为对照组(化疗方案为小剂量阿糖胞苷、VP 方案或 HA 方案等, 化疗周期为 2~4 周, 并根据病人的血象及时调整)。随访 3 个月, 观察疗效和化疗后的副作用。

1.3 疗效评定 参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》, 分为完全缓解, 部分缓解和未缓解。

1.4 不良反应观察 对于治疗组的病人, 均观察其常见的不良反应。

2 结果

2.1 疗效 见表2。

2.2 不良反应 见表3。绝大多数的患者在服用格列卫期间出现了一些不良反应, 血液学的不良反应主要为白细胞和血小板减少, 多发生在治疗的 2~4 周, 对于治疗过程中出现严重血小板减少($<10 \times 10^9/L$)的病人, 根据病人的出血严重程度调整格列卫剂量, 必要时输注血小板, 没有出现严重的大出血。非血液学的不良反应根据出现的频度来看, 最常见的为乏力、水肿和肌肉疼痛, 这些不良反应程度较轻, 绝大多数病人都能耐受, 在用药 1~2 周以后逐渐消失, 而不需要停药。我们观察到有 1 例病人在服药 2 月以后, 无明显诱因出现了反复的头痛、肌阵挛和短暂的意识障碍, 通过脑脊液检查、脑电图和头颅 CT 等检查, 没有异常发现, 经过药物减量和口服抗癫痫药物后, 症状缓解而继续坚持格列卫治疗。

3 讨论

慢性髓细胞白血病是一种造血干细胞恶性克隆性疾病, 自然病程分为慢性期、加速期和急变期, 90%以上的患者骨髓细胞中有特征性的 ph 染色体^[3]或 BCR/ABL 融合基因^[4], 这个新的融合基因可以产生不同大小的融合基因产物, p210^{BCR/ABL}融合蛋白主要表达在慢性粒细胞白血病^[5]。p210^{BCR/ABL}的酪氨酸蛋白激酶的活性与慢性粒细胞白血病的发生、发展密切相关。

羟基脲和白消安虽能使处于慢性期的慢性粒细胞白血病患者达到血液学缓

表 1. 两组病人基本情况

组别	性别比 男:女	中位 年龄 (岁)	加速期 患者 (例)	急变期 患者 (例)	脾大 (例)	初发到急 变的时间 (年)	平均白细胞 数 ($\times 10^9/L$)	干扰素使用 >1 年 (例)
治疗组	4.5:1	37.09	2	9	8	3.18	42.82	3
对照组	6:1	33.83	3	9	10	2.33	55.23	4

表 2. 两组疗效比较

	总例数 (例)	完全缓解 (例)	部分缓解 (例)	未缓解 (例)	总有效率
治疗组	11	7	1	3	72.7%*
对照组	12	1	1	10	16.7%

注: * 采用 χ^2 检验, 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3. 两组不良反应

不良反应	发生例数 (例)	发生率 (%)
水肿	6	54.5
乏力	5	45.5
腹泻	2	18.2
呕吐	4	36.4
肌肉痉挛、疼痛	7	63.6
肝功异常	2	18.2
肾功能损害	0	—
头昏、感觉异常	2	18.2
中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$	3	27.3
血小板 $<10 \times 10^9/L$	2	18.2

解, 对疾病进展无作用。 α -干扰素尽管在疾病的早期有较好的疗效^[6], 可以延长慢性期, 但是对于处于加速期和急变期的慢粒患者, 不能改善缓解率。异基因干细胞移植是目前唯一有治愈可能的治疗方法, 早期在慢性期 (<1 年) 移植, 5 年生存率达到 40%~70%, 寻找适合的造血干细胞供者和患者的年龄限制了移植手术的可行性。对于慢性粒细胞白血病急变期和加速期的患者, 治疗手段极为有限, 且效果非常差。格列卫作为第一个用于临床的酪氨酸激酶抑制剂, 选择性地抑制细胞增殖, 抑制 ph 染色体阳性细胞合成的 BCR/ABL 融合基因^[7], 通过特定的阻断 ATP 在 ABL 激酶上的结合位置起作用, 抑制 ABL 转移 ATP 上的磷酸基团, 以及基质蛋白磷酸化酪氨酸残基的能力, 从而阻止了 ABL 引起的细胞增殖和凋亡所必需的能量信号传导。它还可以抑制血小板衍生生长因子受体和 c-kit 的磷酸化^[8]。本研究采用格列卫治疗 CML 加速期和急变期的患者, 总有效率和完全缓解率高于接受传统化疗的对照组, 两组比较有统计学意义。国外最近也有类似的报道^[9]。我们观察到绝大多数的患者在治疗期间都出现了不良反应, 这些不良反应程度较轻, 多数病人都能耐受。

格列卫作为慢性粒细胞白血病第一个靶向治疗的药物, 在加速期和急变期治疗的报道并不太多。在国内, 由于其价格昂贵, 它在慢性期患者中的广泛应用上受到了限制, 但是对于加速期和急变期患者, 格列卫无疑是非常有价值 and 较为安全的, 它为病人以后的治疗赢得了时间, 也为以后的联合化疗奠定了基础。由于观察时间和观察病例数有限, 我们还需要对病人的遗传学指标进一步评价。国外已经有格列卫在加速期和急变期患者治疗过程中耐药的报道^[10], 我们还需要做许多细致的观察。

4 参考文献:

- [1] Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR—ABL positive cells [J]. Blood, 1997, 90 (9): 3691—3698.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第二版, 北京: 科学出版社, 1998. 219—228.
- [3] Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia [J]. Science, 1960, 132: 1497—1499.
- [4] Sattelmüller M, Griffin JD. Molecular mechanisms of transformation by the BCR—ABL oncogene [J]. Semin Hematol, 2003, 40: 4—10.
- [5] Melo JV. The diversity of BCR—ABL fusion proteins and their relationship to leukemic phenotype [J]. Blood, 1996, 88: 2375—2384.
- [6] Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia [J]. Blood, 1994, 84: 4064—4077.
- [7] Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al. Structural mechanism of STI571 inhibition of abelson tyrosine kinase [J]. Science, 2000, 289: 1857—1859.
- [8] Kuzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et al. Philadelphia chromosome—positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics [J]. Ann Intern Med, 2003, 138: 819—830.
- [9] Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Treatment of Philadelphia chromosome—positive, accelerated—phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8: 2167—2176.
- [10] Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib [J]. Semin hematol, 2003, 40 (suppl 3): 69—79.

(收稿日期: 2003—09—12)